PSEUDORHEUMATISCHE GRANULOME BEI KINDERN.

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelgt von

Ekkehard Schultz

Saarbrücken

1972

AUS DEM PATHOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

(Direktor: Prof. Dr. med. G. Dhom)

PSEUDORHEUMATISCHE GRANULOME BEI KINDERN.

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER

UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1 9 7 2

vorgelegt von

Ekkehard S c h u l t z

geb. am 24. 5. 1943 in Berlin

Dekan: Professor Dr. med. H. Kulenkampff

Referent: Professor Dr. med. F. Städtler

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Promotionsprüfung wurde am 31. Mai 1972 abgelegt.

I N H A L T

	Seite
A. EINLEITUNG	3
B. HAUPTTEIL	
I. Material, Methodik	5
II. Ergebnisse	
a) Klinische Angaben und histologischer Befund	10
b) Zusammenfassung der Einzelbefunde	42
III. Diskussion	60
a) Klinische und histologische Merkmale der pseudorheumatischen Granulome	62
b) Differentialdiagnose	78
c) Ätiologie	85
C. ZUSAMMENFASSUNG	92
Literatur	94
Anhang (Abbildungen)	

A. EINLEITUNG

Unter Rheumatismus nodosus versteht man das Auftreten von subkutanen rheumatischen Granulomen im Verlauf des akuten rheumatischen Fiebers. Im Zusammenhang mit dieser Erkrankung wurden die subkutanen Knötchen zuerst von HILLIER und JACCOUD (1871) beschrieben, ihre Bedeutung als Hauptzeichen des rheumatischen Fiebers erkannte MEYNET (1875). Den Namen Rheumatismus nodosus, der sich nur im deutschen Schrifttum durchsetzte, prägte REHN (1878). Allgemein galt das Auftreten der rheumatischen Granulome in der Subkutis im Kindesalter als ein Zeichen zweifelhafter Prognose (HORN 1906, FRANK 1912, BRENNEMANN 1919 und WALLACE 1924).

Nur wenige Autoren beschrieben nach der Jahrhundertwende noduli rheumatici bei Kindern, die weder klinisch noch anamnestisch Hinweise auf rheumatisches Fieber boten (STAMM 1913, KLINGE 1934). Erst in den vergangenen dreißig Jahren wurden häufiger solche Fälle beobachtet

(ZIEGLER 1941, BEATTY 1959, TARANTA 1962 u. a.). Dabei blieb stets die Frage nach der Ätiologie dieser "rheumatischen" Granulome offen, die von MESARA und Mitarb. (1966) als pseudorheumatische Knötchen bezeichnet wurden.

In den vergangenen Jahren beobachteten wir im bioptischen Material wiederholt solche pseudorheumatischen Knötchen bei Kindern. Da wir die Kenntnis der pseudorheumatischen Granulome für wichtig erachten, haben wir versucht, an Hand der histologischen Präparate und der betreffenden Krankengeschichten die pseudorheumatischen Granulome bei Kindern ätiologisch einzuordnen.

B. HAUPTTEIL

I. Material, Methodik

Die Untersuchung stützt sich auf das dem Pathologischen Institut der Universität des Saarlandes zugesandte bioptische Material im Zeitraum vom 1. 1. 1960 bis zum 27. 2. 1970. Unter 102 450 Einsendungen fanden sich 41 Fälle, die das histologische Bild eines rheumatischen Granuloms zeigten, darunter 14 Kinder.

Gegenstand der vorliegenden Untersuchung sind diese 14 Fälle von Kindern im Alter von 2 2/12 Jahren bis 14 2/12 Jahren, bei denen sich Veränderungen im Sinne eines rheumatischen Granuloms boten, sich klinisch jedoch eine rheumatische Erkrankung nicht sichern ließ. Nähere Angaben zum Patientengut, Lokalisation der Granulome und klinische Diagnose sind aus Tabelle 1 ersichtlich.

Bei der Anfertigung der histologischen Präparate wurde

routinemäßig eine Hämatoxylin-Eosin-Färbung durchgeführt. In elf Fällen wurden die Präparate zusätzlich nach van Gieson und/oder nach dem PAS-Verfahren, je einmal Scharlach-Rot und nach Weigert-Fibrin gefärbt. Bei sechs Präparaten konnten wir keine Nachfärbungen durchführen, da kein Restmaterial mehr zur Verfügung stand.

Soweit von den Patienten Aktenunterlagen vorhanden waren, wurden die Krankengeschichten mit allen darin enthaltenen Fakten wie Anamnese, Befund und Laboruntersuchungen ausgewertet. *

---

* Für die freundlich gewährte Einsichtnahme in die klinischen Unterlagen danken wir sehr herzlich:

Herrn Dr. med. Alexander, St. Ingbert
Herrn Chefarzt Dr. med. Berberich, Neunkirchen/Saar
Herrn Chefarzt Dr. med. Dietrich, Merzig
Herrn Chefarzt Dr. med. von Jaschke, Wadern
Herrn Dr. med. Kempf, Neunkirchen/Saar
Herrn Chefarzt Dr. med. Liessem, Saarlouis
Herrn Dr. med. Maurer, Saarlouis
Herrn Prof. Dr. med. J. B. Maier, Homburg/Saar
Herrn Prof. Dr. med. Mittelmeier, Homburg/Saar
Herrn Dr. med. Dr. phil. Schäfer, Saarbrücken
Herrn Chefarzt Dr. med. Siemes, St. Wendel
Herrn Chefarzt Dr. med. Ulbrich, Neunkirchen/Saar.

Fall	Eingangs-Nr.	Name	Alter	Lokalisation	Klinische Diagnose
I	9662/69	Christian L.	2^{2}	Scheitelbein rechts	Tumor
II	8589/69	Elke C.	2^{7}	Oberarm links	Fibrom
III	7116/66	Annette A.	3^{2}	Fußrücken rechts	Tumor
IV	2583/70	Andreas H.	3^{8}	Schienbeinkante rechts	Tumor, subcutan
V	11751/69	Uwe Sch.	4^{1}	Daumenendglied rechts radial	Fibrom, Tbc?
VI	10173/69	Josef K.	4^{6}	Stirn, Scheitelbein links, Ellenbogen rechts, Schienbeinkante rechts	subcutaner Tumor
VII	8776/68	Ute M.	5^{11}	Fußrücken rechts	Hygrom, Ganglion?
VIII	1231/70	Lydia St.	5^{11}	Ellenbogenstreckseite	Bursitis olecrani, Myositis ossificans?
IX	6122/65	Margret G.	6^{11}	Grundgelenk des vierten Fingers rechts	Fibrom?
X	1053/70	Renate Sch.	7^{8}	Unterarmstreckseite rechts	Tumor, Fibrose?
XI	7709/68	Elisabeth D.	8^{9}	Ellenbogengelenk links	Tbc?
XII	7116/68	Hedi M.	10^{11}	Fersenhöcker rechts	?
XIII	11644/69	Doris B.	11^{7}	Ringfingermittelgelenk links	spez. Entzündung?
XIV	5294/66	Maria F.	14^{2}	Großzehengrundgelenk links plantar	Fibrom?

Tabelle 1: Eingangsnummer der Fälle, Name und Alter der Patienten mit Lokalisation und klinischer Diagnose. Die hochgerückte Ziffer in der Altersangabe bezieht sich auf Monate des jeweiligen Lebensjahres.

Fall	BSG	Ery	Hb	Leuko	Stbk.	Segm.	Eos.	Bas.	Lympho.	Mono	Urinst.	sonst.Untersuchungen
III	17/35	4	73%	4000	-	57	3	-	40	-	E Ø Z Ø Ubg norm.	Alb.55, α_1 5, α_2 15.4, ß 11,6, y 13 rel %, C-reakt. Protein neg., Latex Test neg., AST 60 IE, Kontr. 0 IE
IV	15/23	4	75%	6600	-	41	3	-	56	-	Ø	Moroprobe neg.
V	Ø	Ø	Ø	Ø							Ø	Latex Test neg. C-reakt. Protein neg., AST 100 IE
VI	5/15	4.25	13.8	2800	-	48	2	-	50	-	E Ø Z Ø Ubg Ø, vereinzelt Leukos	Alb.62,2, α_1 2,1, α_2 8,5, ß 14,9, y 12,3 rel %, AST 20 IE
VIII	Ø	3.81	81%	4000	2	44	2	-	49	3	Ø	Ø
X	7/19	Ø	Ø	Ø							Ø	Ø
XI	Ø	Ø	Ø	Ø							Ø	Sabin-Feldmann neg. KBR Toxoplasmose neg.
XIII	15/19	4	74%	4600	2	62	-	-	36	-	E Ø Z Ø Ubg Ø, vereinz.Leukos, Plat.ep.	Tbc-Tierversuch mit Anteilen d.Gelenkskapsel: negativ
XIV	15/34	5	90%	5800	6	52	1	-	39	5	Ø	Ø

Tabelle 2: Ergebnisse der Laboruntersuchungen, die bei neun unserer vierzehn Fälle durchgeführt wurden.

Fall	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV
ZENTRALZONE														
Ausdehnung der fibrinoiden Nekrose	+	++	+	++	+	+	(+)	+	+	+	+	++	+	+
Kernreste in fibrinoider Nekrose	(+)	+	(+)	+	+	+	(+)	(+)	+	++	-	(+)	+	+
mukoide Verquellung	+	-	+	-	(+)	+	+	-	+	++	+	-	+	+
Verkalkung	-	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-	-	-	-
GRANULATIONSZONE														
Palisadenstellung	++	+	(+)	++	(+)	+	(+)	++	++	+	+	++	+	(+)
Eosinophile Leukozyten	++	++	+	++	-	-	(+)	-	(+)	-	(+)	(+)	(+)	+
Mitosen	(+)	-	-	+	-	-	(+)	-	-	-	-	-	-	-
Riesenzellen	-	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-	-	+	-
Lymphoide Zellen	+	++	+	+	+	+	+	(+)	+	+	(+)	(+)	++	+
Plasmazellen	(+)	++	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	+
AUSSENZONE														
Vernarbung	+	++	+	(+)	(+)	+	(+)	++	+	(+)	+	+	+	+
Kapillarsprossung	++	(+)	++	+	(+)	++	(+)	(+)	+	++	++	+	+	(+)

Tabelle 3: Histologische Befunde der pseudorheumatischen Granulome unseres Beobachtungsgutes im Überblick. Die aufgeführten Merkmale sind von - = selten vorzufinden bis ++ = auffallend häufig gekennzeichnet. Grundsätzliche Unterschiede und damit ausgesprochene Entwicklungsstadien der Granulome lassen sich nicht erkennen.

II. Ergebnisse

a) Klinische Angaben und histologischer Befund der Einzelfälle

Fall I 9662/69 Christian L. 2 2/12 Jahre

Klinische Angaben:

JA: Seit 8 Tagen bemerkt die Mutter eine Beule am Kopf des Kindes, die von selbst entstanden sei. Ein Trauma ist hier nicht bekannt. Auch hinter dem linken Ohr sei der Knochen unregelmäßig geformt. Es fällt der Mutter auf, daß der Junge in letzter Zeit nachmittags länger schläft als gewöhnlich.
Befund: Kräftiger zweijähriger Junge (85 cm), 12,9 kg; bei äußerer Untersuchung kein krankhafter Befund. Die Schwellung hinter dem Ohr links erweist sich als eine Lymphknotenschwellung.
Lokal: Auf der Höhe des rechten Scheitelbeines sitzt eine knapp haselnußgroße derbe Geschwulst, die gegen die Unterlage nur schlecht verschieblich ist. An dieser Stelle sieht man auf der Schädelaufnahme eine leicht verwaschene Knochenstruktur.

Histologie:

In einem an den Randbezirken mit Fettgewebe und Gefäßen

durchsetzten kollagenen Bindegewebe liegt ein zell- und gefäßreiches spezifisches Granulationsgewebe. Man sieht fibrinoide Nekroseherde unterschiedlicher Größe, die zum Teil mukoide Verquellungen aufweisen. Vereinzelt kann man in diesen Nekrosen schattenhafte Kernstrukturen wahrnehmen, in weiten Gebieten jedoch sind die Nekrosen frei von Zellen. Die Grenze zum Granulationsgewebe tritt besonders deutlich hervor, auch die Palisadenstellung der histiozytären Elemente ist gut zu erkennen. Neben diesen sind lymphoide Zellen, und zwar zunehmend an Zahl zur Peripherie hin, eingelagert; vor allem perivaskulär sieht man dichte Infiltrate. Polymorphkernige Leukozyten sind dagegen nur selten im Granulationsgewebe anzutreffen, während eosinophile Leukozyten vermehrt auftreten. Als Zeichen einer gewissen Proliferation sind Kernteilungsfiguren der histiozytären Elemente sichtbar. In manchen Abschnitten der Granulationszone sind hyalinisierte Kollagenbündel des Bindegewebes aufzufinden. In der Peripherie liegt streckenweise ein zell- und gefäßreiches Narbengewebe. Faserzüge dieser Bindegewebsformation

strahlen manchmal nach zentral in die Granulationszone ein.

Fall II 8589/69 Elke C. 27 Jahre

Klinische Angaben:

Keine (ambulante Behandlung). Tumorentfernung am linken Oberarm.

Histologie:

Sechs 0,5 x 0,5 cm große Gewebsstücke.

In der Übersicht sieht man sklerosierendes Granulationsgewebe, an dessen Rändern derbe kollagene Bindegewebszüge und großvakuolige Fettgewebsareale liegen. Stellenweise hat sich darin noch kein echtes rheumatisches Granulationsgewebe gebildet. Zum andern sieht man einzelne floride rheumatische Granulome mit einer fibrinoiden Nekrose im Zentrum. Dabei handelt es sich um sehr große Fibrinoidherde, die sternförmig nach allen Seiten ausstrahlen und mit benachbarten Fibrinoidherden konfluieren

können. Das nekrotische Material ist zumeist krümelig zerfallen. Man erkennt darin polymorphkernige Leukozyten und deren zerfallende Kerne sowie Fibrozyten. Ausläufer der Nekrosezone ragen an manchen Stellen in das dichtzellige Granulationsgewebe hinein. Die Palisadenstellung der histiozytären Elemente ist noch nicht überall entwickelt. An den inneren Bezirken des Granulationsgewebes liegen Lymphozyten; ihre Zahl nimmt zur Peripherie hin deutlich zu, auch eosinophile Leukozyten lassen sich hier reichlich nachweisen, ebenso viele Plasmazellen. In der Außenzone sieht man ein weitgehend vernarbtes spezifisches Granulationsgewebe. In seiner Nachbarschaft treten häufig kleine Lymphfollikel mit Reaktionszentren auf. Ältere Granulome lassen bereits deutliche kollagene Faserbildung erkennen. Solche Herde können schon völlig verschwielt sein.

Fall III 7116/66 Annette A. 3^2 Jahre

Klinische Angaben:

FA: unauffällig, EA: vor einem Jahr Entfernung einer kleinen Geschwulst am rechten Fußrücken; bisher keine ernsthaften Erkrankungen, aber häufig schwere Mandelentzündung. JA: seit einiger Zeit erneute Knotenbildung am rechten Fußrücken.

Befund: Dreijähriges Kind in gutem AZ und EZ, Tonsillen vergrößert, Rachenhinterwand leicht gerötet. Herz: Altersentsprechende Konfiguration, reine Herztöne, regelmäßige Aktionen, leises Systolikum. EKG: S_1 Q_3 - Steiltyp, Sinusrhythmus, Frequenz 105/min., leichte respiratorische Arrhythmie, normaler Kurvenverlauf.

Lokal: Drei etwa bohnengroße subkutan gelegene Knoten am rechten Fußrücken tastbar, kaum auf der Unterlage verschieblich.

Labor: BSG 17/35, Hb 73%, Ery 4 Mill., Leuko 4000, Eosinoph. 3, Stabk. -, Segmentk. 57, Lympho 40, Basoph. -, Mono -. Urin: Eiweiß, Zucker neg. Ubg. normal. Elektrophorese: Albumine 55 rel.%, Globuline a_1 5 rel.%, a_2 15,4 rel.%, ß 11,6 rel.%, y 13 rel.%. C-reaktives Protein negativ, Latex-Test negativ, ASL-Titer 60 I.E. (28. 8. 66) und 0 I. E. (10. 9. 66).

Histologie:

Etliche bis 1 x 0,5 cm große Gewebsstücke.

In einem mit Gefäßen und Fettgewebsbezirken durchsetzten Bindegewebe liegen mehrere spezifische Granulome mit zentraler fibrinoider Nekrose. Diese zeigen teils homogenes Aussehen, teils bildet das fibrinoide Material ein unregelmäßig maschiges Netzwerk. An den Randpartien der Nekrose liegen polymorphkernige und eosinophile Leukozyten, auch deren zerfallende Kerne sowie nekrotische histiozytäre Elemente sind zu sehen. Der Randsaum des Granulationsgewebes baut sich vorwiegend aus Histiozyten auf, die in radiärer Ausrichtung zum Fibrinoidherd gestellt sind. Zur Peripherie hin nehmen die Rundzellen an Zahl zu, während eosinophile Leukozyten in gesamter Breite des Granulationsgewebes vermehrt anzutreffen sind. Im umgebenden kernreichen Narbengewebe wuchern zahlreiche Kapillaren gegen das Granulationsgewebe vor. Oft finden sich perivaskulär gut sichtbare Rundzellinfiltrate. Kernteilungsfiguren und

Riesenzellen werden nicht beobachtet. Neben diesen größeren Granulomen erkennt man in den Randbezirken solche, die schon weitgehend vernarbt sind. Dort liegen hauptsächlich histiozytäre Elemente, lymphoide Zellen sowie neugebildete kollagene Fasern und Kapillaren. In die zellhaltigen Komplexe können auch Fettgewebsbezirke eingelagert sein.

Fall IV 2583/70 Andreas H. 3^{8} Jahre

Klinische Angaben:

FA: unauffällig, EA: Entwicklung normal, keine nennenswerten Krankheiten durchgemacht. JA: am 10. 2. 70 wurde das Kind wegen einer Geschwulst im Bereich der rechten Schienbeinvorderkante in der hiesigen Poliklinik vorgestellt. Die Geschwulst sei in den letzten Wochen größer geworden, Rötung oder Schmerzhaftigkeit habe nicht bestanden. Stationäre Aufnahme zur Probeexcision.
Befund: Dreieinhalbjähriger Junge in gutem AZ und EZ; sichtbare Schleimhäute gut durchblutet, keine pathologischen Effloreszenzen, Thorax, Herz und Lunge klinisch ohne pathologischen Befund.
Lokal: Im Bereich der rechten Tibiavorderkante befindet

sich ein kirschgroßer Tumor, der nicht druckschmerzhaft ist, gegen die Unterlage gut verschieblich. Man hat den Eindruck, daß der Tumor im subkutanen Gewebe sitzt. Keine Entzündungszeichen.
Röntgen: Normale Knochenstruktur, normale Gelenkverhältnisse. Gelenkskonturen glatt und regelmäßig begrenzt. Eine etwas strahlendichtere Zone von etwa Pflaumengröße findet sich im Weichteilgewebe des oberen Unterschenkeldrittels über der vorderen Tibiakante. Der Knochen an der tumorverdächtigen Stelle ist unauffällig.
Labor: BSG 15/23, Hb 75%, Ery 4 Mill., FI 0,93, Leuko 6600, Stabk. keine, Segmentk. 41, Eos 3, Basoph. -, Lympho 56, Mono - . Moroprobe positiv.

Histologie:

4 bis 1,5 x 0,8 cm große Gewebsstücke.

Histologisch sieht man kollagenes Bindegewebe, das von Fettgewebsbezirken durchsetzt und stellenweise davon begrenzt wird. Es finden sich Granulome teils mit, teils ohne zentrale Nekrose. Ein vollausgebildetes Granulom zeigt eine langausgezogene schmale, etwas unscharf begrenzte, fibrinoide Nekrose im Zentrum. Große Mengen

des fibrinoiden Materials sind artifiziell verlorengegangen, die Reste der fibrinoiden Nekrose weitgehend hyalinisiert. In frischen Granulomen kann man im Zentrum eine gewisse Netzzeichnung des Fibrinoids beobachten. Stellenweise schreitet die Nekrose offenbar noch fort, denn die radiäre Ausrichtung der histiozytären Elemente ist an diesen Stellen noch nicht ausgeprägt. Im Granulationsgewebe läßt sich jedoch eine Anordnung in Palisadenstellung von histiozytären Zellen beobachten. Als Zeichen deutlicher Proliferation lassen sich immer wieder Mitosen der histiozytären Zellen erkennen. Lymphoide Zellen durchsetzen in ganzer Breite die Granulationszone, nehmen an Häufigkeit in der Peripherie zu und sind oft in Gruppen zusammengelagert. Die eosinophilen Leukozyten kommen in erheblicher Anzahl im Bereich des Granulationsgewebes vor, während polymorphkernige Leukozyten und Plasmazellen nur selten nachweisbar sind.

Zwischen Granulationsgewebe und Außenzone liegen vielfach neugebildete Kapillaren, die auch nach zentral ins

Granulationsgewebe vordringen. In der Adventitia größerer Gefäße lassen sich vielfach Rundzellinfiltrate auffinden. Außerhalb der Granulome sind noch Strukturen des präexistenten Bindegewebes zu erkennen, während vollausgebildete Vernarbungen noch nicht vorhanden sind.

Fall V 11751/69 Uwe Sch. 4[1] Jahre

Klinische Angaben:

An der Außenseite des rechten Daumenendgliedes findet sich ein etwa apfelsinenkerngroßes Knötchen mittlerer Konsistenz.
Labor: C-reaktives Protein: negativ, Latex-Test: negativ, ASL-Titer 100 I.E.

Histologie:

Mehrere bis 1 x 0,5 cm große Gewebsstücke.

Von einem schmalen Rand kollagenen Bindegewebes umgeben sieht man spezifische Granulome verschiedener Stadien.

Zahlenmäßig überwiegen solche mit zentralen fibrinoiden Nekrosen. Sie sind landkartenartig begrenzt und setzen sich gut gegen das umgebende Granulationsgewebe ab. Neben kleinen fibrinoiden Nekrosen finden sich auch solche, die breitstreifig aufgebaut sind, große Flächen einnehmen und untereinander in Verbindung stehen. Stellenweise lassen sich darin noch Faserstrukturen des präexistenten kollagenen Bindegewebes erkennen. Die Identifizierung des kollagenen Bindegewebes gelingt mit der Polarisation. Herdförmig sieht man in der Nekrose pyknotische und nekrotische Zellkerne mit Karyorhexis. An einzelnen Stellen läßt ein unregelmäßig maschiges Netz von feinen, schwach basophilen Strukturen auf eine mukoide Verquellung schließen. An den Rändern der Nekrosen liegen Zellen verstreut, die nach peripher an Dichte zunehmen und das Granulationsgewebe kennzeichnen: histiozytäre Elemente mit chromatinlockerem und chromatindichtem Kern, die zumeist eine Anordnung in Palisadenstellung aufweisen. In geringem Maße liegen am Nekroserand Kernreste polymorphkerniger Leukozyten und möglicherweise auch von Histiozyten. Lymphoide Zellen, die am Innensaum des Gra-

nulationsgewebes nur in geringerem Maße auftreten, finden sich nach außen hin in zunehmender Zahl. Umschlossen wird das Granulationsgewebe von einem kernreichen Bindegewebe, von dem aus Kapillaren nach zentral vorwuchern. Perivaskuläre Rundzellinfiltrate finden sich in mäßigem Umfang. Die kollagene Außenzone ist ödematös aufgelockert. In den Randbezirken erkennt man Granulationsabschnitte, die bereits weitgehend in Vernarbung übergegangen sind.

Fall VI 10173/69 Josef K. 46 Jahre

Klinische Angaben:

EA: nie Gelenkbeschwerden gehabt. JA: vor drei Monaten entstand über dem Os parietale links ein indolenter, derber Knoten. Einen Monat später entwickelten sich ebensolche Knötchen dicht neben dem ersten, dann mehrere kleine Knötchen an der linken Stirnseite. Bei der Klinikaufnahme sind auch erbsengroße Knötchen am rechten Ellenbogen vorhanden.

Befund: Im Bereich des behaarten Kopfes finden sich erbs- bis kirschgroße, auf der Unterlage nicht ver-

schiebliche, indolente Schwellungen: fünf über dem Os parietale links, zwei Knötchen an der linken Stirnseite. Knötchen ähnlicher Art, jedoch verschieblich, lassen sich am rechten Ellenbogen und an der rechten Schienbeininnenkante tasten. Herz: Herztöne rein, Aktionen regelmäßig, gedoppelter zweiter Ton.
Röntgen: Unauffälliger Befund.
Labor: BSG 5/15, Hb 13,8 gr%, Ery 4,25 Mill., Leuko 2800, Eos 2, Stabk. -, Segmentk. 48, Lympho 50, Mono -, Cholesterin 219 mg%, ASL-Titer 20 E., Elektrophorese: Albumin 62,2 rel.%, Globuline: a_1 2,1 rel.%, a_2 8,5 rel.%, ß 14,9 rel.%, y 12,3 rel.%. Urin: Eiweiß, Zucker, Ubg.: negativ, Sed. ganz vereinzelt Leukozyten.

Obwohl die klinische Diagnose "rheumatisches Fieber" für unwahrscheinlich gehalten wird, bekommt der Patient nach Mitteilung der histologischen Diagnose Butazolidin-Tabletten 3 x 1 tgl. Nach 10tägiger Behandlung haben sich die Knoten am Ellenbogen zurückgebildet, diejenigen an der Stirn sind unverändert.

Histologie:

1. In einem kollagenen Bindegewebe mit Fettgewebsbezirken finden sich mehrere kleine spezifische rheumatische Granulome. Man erkennt etliche Herde mit einem typischen

Drei-Schichten-Aufbau: zentrale fibrinoide Nekrose, Granulationsgewebe und peripher vernarbendes kollagenes Bindegewebe. Die zentralen Herde weisen vielfach neben fibrinoider Nekrose auch mukoide Verquellung auf. Innerhalb der Nekrose finden sich noch einzelne pyknotische Bindegewebszellen, histiozytäre Elemente sowie polymorphkernige Leukozyten. Im Granulationsgewebe ordnen sich die Histiozyten zum Zentrum hin aus. Nach außen nimmt die Zahl der Rundzellen zu. An der Grenze zwischen Granulations- und Narbengewebe haben sich zahlreiche Kapillaren gebildet. Perivaskulär liegen mehr oder weniger Rundzellinfiltrate. Mitosen und Riesenzellen lassen sich nicht auffinden.

2. Gleiche zell- und gefäßhaltige Bindegewebsknötchen, jedoch ohne zentrale fibrinoide Nekrosen. Es handelt sich hier um bereits weitgehend vernarbte Granulome.

Fall VII 8776/68 Ute M. 5^{11} Jahre

Klinische Angaben:

Keine (ambulante Behandlung)! Tumorentfernung am rechten Fußrücken.

Histologie:

Zwei bis 1,5 x 0,8 cm große Gewebsstücke.

In einem lockeren Bindegewebe mit herdförmig angeordneten Fettgewebsinseln liegen zahlreiche Granulome, die zum Teil durch Bindegewebssepten gegeneinander abgegrenzt sind. Man erkennt zentrale, meist kleine, häufig sternförmig angeordnete, fibrinoide Nekrosen, in denen manchmal mukoide Verquellungen sichtbar sind. Zellige Strukturen innerhalb der Nekrose sind nicht erkennbar, doch findet man hin und wieder in der Grenzzone noch zerfallene Leukozyten. Die Nekrosen sind umgeben von histiozytären Zellen, lymphoiden Elementen und polymorphkernigen Leukozyten, darunter auch immer wieder eosinophile Leukozyten. Am Übergang zur Nekrose

liegen diese Zellen nur vereinzelt vor, nehmen aber nach peripher an Zahl zu und bilden hier ein dichtzelliges Granulationsgewebe. Die insgesamt spärlichen entzündlichen Infiltrate lassen sich in der Peripherie häufiger nachweisen. Nach außen ist das Granulationsgewebe deutlich gegen das kollagene Narbengewebe abgesetzt. Zahlreiche Gefäße schieben sich von peripher gegen das Granulationsgewebe vor; perivaskuläre Rundzellinfiltrate kommen gelegentlich vor. Einzelne Granulome finden sich bereits in Vernarbung.

Fall VIII 1231/70 Lydia St. 5^{11} Jahre

Klinische Angaben:

EA: Seit Weihnachten 1969 (4 Wochen) Anschwellung an der Außenseite des rechten Ellenbogens.
Befund: Am rechten Ellenbogen findet sich eine pflaumengroße, bei Palpation fluktuierende Anschwellung. Medial davon tastet man ein, lateral zwei etwa mandelgroße Knötchen, die sich auf der Unterlage verschieben lassen. Kein Spontanschmerz, auf Druck und Bewegung

indolent. Die darüberliegende Haut zeigt weder Rötung noch erhöhte Temperatur. Herz: starker Herzspitzenstoß, angedeutetes Schwirren.
Röntgen: unauffällige Knochenkonturen, Kalkschatten im Weichteilgewebe.
Labor: Ery 3,81 Mill., Hb 81%, FK 35 , Leuko 4000, Eos 2, Stabk. 2, Segmentk. 44, Lympho 49, Mono 3.

Histologie:

Drei bis 1 x 1 cm große Gewebsstücke.

In der Übersicht erkennt man unterschiedlich große Granulome, von denen manche weitgehend vernarbt, andere im Zentrum völlig verkalkt sein können. Andere wiederum zeigen die Kennzeichen eines floriden Prozesses: zentral liegt eine langausgestreckte, girlandenartig begrenzte Nekrosezone. Häufiger aber zeigen die Granulome im Zentrum eine völlige Verkalkung des hyalinen Materials, das stellenweise artifiziell verlorengegangen ist. Streckenweise wird dieses verkalkte nekrotische Material von einem derben kollagenen Bindegewebe begrenzt, abschnittsweise findet man jedoch auch

noch fibrinoide Nekrosebezirke, in denen sich keine Faserstruktur mehr erkennen läßt. Um diese Zentralzone schließt sich ein spezifisches Granulationsgewebe unterschiedlichen Zellgehaltes an. Die histiozytären Zellen dieses Granulationsgewebes sind deutlich in Palisadenstellung angeordnet. Vorherrschend ist der Zelltyp mit sehr großem ovalem oder rundem Kern; dieser weist feine Granulierung und zuweilen erkennbare chromatinhaltige Netzzeichnung auf. Das Zytoplasma dieser Zellen ist mit Eosin schwach rötlich anfärbbar, doch sind Zellgrenzen meist nicht erkennbar. In etwas geringerem Maße finden sich außerdem radiär gestellte chromatindichte Kerne. Nur spärlich liegen zwischen diesen histiozytären Elementen Rundzellen, dagegen lassen sich eosinophile Leukozyten immer wieder auffinden. An den peripheren Abschnitten sind die chronisch entzündlichen Infiltrate stärker entwickelt. Hier treten vermehrt lymphoide Zellen und in geringerem Maße Plasmazellen zwischen die histiozytären Zellen. In ganzer Breite des Granulationsgewebes liegen zahlreiche Kalkschollen, an deren Ränder sich

häufig mehrkernige Riesenzellen anlagern. Nicht selten sind die Kalkschollen auch ins Zytoplasma dieser Riesenzellen eingeschlossen. Die Kerne der Fremdkörperriesenzellen, oft bis zehn und mehr an der Zahl, ähneln denen der histiozytären Elemente. An der Peripherie des Granulationsgewebes findet sich allmählicher Übergang ins Narbengewebe, hier sieht man ausgeprägte Kapillarisierung. In der Umgebung der Gefäße liegen oft mäßig entwickelte Rundzelleninfiltrate. In den Randgebieten der zentral verkalkten Granulome sieht man kleine, weitgehend vernarbte Knötchen mit etlichen Kalkschollen und mehrkernigen Riesenzellen.

Fall IX 6122/65 Margret G. 6^{11} Jahre

Klinische Angaben:

Keine (ambulante Behandlung). Tumorentfernung am Grundgelenk des vierten Fingers rechts dorsal.

Histologie:

Mikroskopisch erkennt man Epidermis und das darunterliegende Corium. In tieferen Lagen sind spezifische Granulome vorzufinden, in deren Zentrum girlandenförmige fibrinoide Nekrosen liegen. Innerhalb dieser Nekrosen sieht man überwiegend zerfallende eosinophile und neutrophile Granulozyten. Die Ränder der Herde werden von dichtstehenden histiozytären Elementen umsäumt. Lymphoide Zellen nehmen zur Peripherie des Granulationsgewebes hin an Zahl zu. Vereinzelt findet man hier auch eosinophile Leukozyten und Plasmazellen. Nach außen hin schließt sich ein Narbengewebe an, von dem aus Kapillaren gegen das Granulationsgewebe einsprossen. Die einzelnen rheumatischen Granulome sind vielfach durch Anteile des präexistenten kollagenen Bindegewebes getrennt. Einzelne Granulome sind bereits weitgehend vernarbt.

Fall X 1053/70 Renate Sch. 7^{8} Jahre

Klinische Angaben:

FA: unauffällig. KK: Mumps. EA: früher gelegentlich Mandelentzündung, bisher nie ernsthaft erkrankt.
JA: vor zwei Jahren entstanden am rechten Unterarm über dem Olecranon knotige Verdickungen, die sich jedoch allmählich wieder zurückbildeten. Seit einigen Monaten findet sich erneut am rechten Unterarm auf der Ulnarseite ein schmerzloser Knoten.
Befund: Siebenjähriges Mädchen, altersgemäß entwickelt, in gutem AZ und EZ. Herz: ausgeprägte atemabhängige Arrhythmie, keine pathologischen Herzgeräusche.
Lokal: Auf der Dorsalseite des rechten Unterarms findet sich etwa 4 cm distal vom Olecranon ein breitbasig aufsitzender Tumor von fester Konsistenz mit höckriger Oberfläche. Der etwa fünfmarkstückgroße Knoten ist nicht gegen den Knochen verschieblich, bei Druck und Bewegung indolent. An anderen Extremitäten finden sich keine solche Veränderungen.
Röntgen: Kein Anhalt für eine Knochenarrosion oder einen vom Knochen ausgehenden Prozeß.
Labor: BSG 7/19.

Histologie:

Mehrere 1 x 0,5 cm große Gewebsstücke.

In der Übersicht erkennt man kollagenes Bindegewebe, das streckenweise von großvakuoligem Fettgewebe begrenzt wird. Innerhalb der Bindegewebsformationen sind zahlreiche spezifische Granulome aufzufinden. Neben größeren vollausgebildeten Herden sieht man auch kleinere Granulome mit einer sich gerade entwickelnden Nekrose im Zentrum. Der größte Herd zeigt zentral ein kreuzförmig nach vier Seiten auslaufendes Nekrosegebiet. Nach außen ist dieses allseits von einem Granulationsgewebe umgeben, auf das teils vernarbendes, teils präexistentes Bindegewebe folgt. In der landkartenartig begrenzten Zentralzone finden sich Plaques und Streifen von fibrinoider Substanz, die sich mit Eosin rot anfärbt und homogenes Aussehen hat. Zwischen den hyalinen fibrinoiden Nekrosen liegt ein unregelmäßig gestaltetes, feines retikuläres, leicht basophiles Netzwerk, das einer mukoiden Verquellung entspricht und das sich im van Gieson Präpa-

rat gelb anfärbt. Eine unregelmäßige Abgrenzung zwischen Nekrosezone und Granulationsgewebe zeigt sich insofern, als einerseits histiozytäre Elemente bis in die Nekrosezone hinein, andererseits Fibrinoidstreifen bis weit in die Granulationszone gelagert sind. Im Bereich der Nekrose lassen sich auch polymorphkernige Leukozyten, die vielfach zerfallen sind, erkennen. Den Innensaum des Granulationsgewebes bilden histiozytäre Elemente, unter denen man solche mit chromatindichter Kernstruktur von solchen mit chromatinlockerem Kern unterscheiden kann. Die Zellen zeigen deutliche Ausrichtung in Palisadenstellung. Ferner sieht man kleinere Zellen mit tiefblauem, rundlichem Kern, die lymphoiden Elementen und Plasmazellen entsprechen; auch eine schüttere Infiltration polymorophkerniger Leukozyten liegt vor. An der Peripherie des Granulationsgewebes lagern sich hyalinisierte kollagene Faserzüge des präexistenten Bindegewebes. Mitosen und mehrkernige Riesenzellen lassen sich nicht auffinden. In der Übergangszone vom Granulationsgewebe zur Außenzone zeigt sich reichliche Vaskularisierung, wobei die Gefäße vielfach

von Rundzellinfiltraten umgeben sind. Ödematöse Auflockerung läßt sich peripher im Granulationsgewebe und umgebenden Bindegewebe nachweisen.

Fall XI 7709/68 Elisabeth D. 8 9 Jahre

Klinische Angaben:

JA: Seit sechs Monaten zunächst im Bereich des Kopfes, und dann an Extremitäten vorübergehende subkutane Knötchenbildung. Jetzt bleibende erbs- bis haselnußgroße subkutane Knoten am Unterarm links (Gelenknähe), aber nicht nur im typischen Lymphknotengebiet. Keine Allgemeinsymptome.
Labor: Sabin-Feldmann und KBR negativ.

Histologie:

Zwei 0,5 x 0,5 cm große Gewebsstücke.

Histologisch erkennt man Epidermis mit dem darunterliegenden Corium. In der Tiefe liegen teils lang auslaufend,

teils landkartenartig begrenzt, fibrinoide Nekrosen. In der Umgebung findet sich ein dichtzelliges Granulationsgewebe, das nach peripher von kollagenen Bindegewebsfasern umgrenzt wird. Mit Eosin färben sich die Nekrosezonen kräftig rot, im van Gieson Präparat lassen sich innerhalb der gelblichen fibrinoiden Herde noch rot-tingierte Streifen des präexistenten Bindegewebes ausmachen. In mäßiger Zahl liegen innerhalb der Nekrosen Kernschatten zerfallener Zellen von histiozytären Elementen. Seltener beobachtet man eosinophile Leukozyten und Karyorhexis von polymorphkernigen Granulozyten. Am Innensaum des Granulationsgewebes liegen radiär zum Fibrinoidherd ausgerichtet histiozytäre Zellen mit chromatindichter und -lockerer Kernstruktur. In mäßiger Zahl lagern sich dazwischen Lymphozyten, zur Peripherie hin nehmen sie nur wenig an Zahl zu. Im Übergang vom Granulationsgewebe zum umgebenden Bindegewebe hat eine ausgedehnte Gefäßsprossung stattgefunden. Zahlreiche kleine Gefäße ziehen nach zentral ins Granulationsgewebe hinein, meist sind sie nur von wenigen Rundzellen umgeben. Im äußeren kollagenen Bindegewebe sind weite

Abschnitte hyalinisiert und vernarbt, lassen aber noch Faserstrukturen erkennen.

Fall XII 7116/68 Hedi M. 10^{11} Jahre

Klinische Angaben:

Ambulante Behandlung, Entfernung eines schmerzhaften subkutanen Tumors am Fersenhöcker links.

Histologie:

Zwei bis 1 x 1 cm große Gewebsstücke.

In der Übersicht sieht man ein weitgehend hyalinisiertes kollagenes Bindegewebe, reichlich mit Gefäßen durchsetzt und mit eingeschlossenen Fettgewebsbezirken. Man erkennt zahlreiche frische rheumatische Granulome mit ausgedehnten zentralen fibrinoiden Nekrosen, in deren Randgebieten sich ein charakteristisches Granulationsgewebe entwickelt. Mit Eosin färbt sich die Nekrose intensiv rot an, im van Gieson Präparat stellt

sie sich gelblich dar. Innerhalb der Fibrinoidmassen lagern noch gebietsweise rot-tingierte Faserstrukturen des präexistenten Bindegewebes. Während im Zentrum der Nekrose keine Zellen mehr nachweisbar sind, lassen sich an deren Rand zerfallende polymorphkernige Granulozyten und Fibrozyten auffinden. Die Fibrinoidherde umgibt ein Granulationsgewebe, das unterschiedlich breit und in manchen Abschnitten noch nicht voll entwickelt ist. Soweit sich dieses jedoch ausgebildet hat, unterscheidet man histiozytäre Elemente, die in Palisadenstellung angeordnet sind, wobei abschnittsweise einmal diejenigen mit chromatinlockerem Kern, dann wieder diejenigen mit chromatindichter Kernstruktur überwiegen. Auch polymorphkernige und eosinophile Leukozyten sind anzutreffen, Lymphzellen dagegen nur spärlich vertreten. Einzelne Granulome sind schon in Vernarbung begriffen.

Fall XIII 11644/69 Doris B. 11^{7} Jahre

Klinische Angaben:

FA: unauffällig, EA: unauffällig, JA: vor vier Monaten wurde die Patientin wegen einer Schwellung am linken Ringfingermittelgelenk in der Ambulanz vorgestellt. Die Schwellung bestand seit etwa einem Jahr. Keine Schmerzen; kein Trauma bekannt.

Befund: Elfjähriges Mädchen in gutem AZ und EZ.

Herz: regelmäßige Herzaktionen, reine Töne, keine pathologischen Geräusche.

Lokal: teigige Schwellung im Bereich des Ringfingermittelgelenkes links mit geringgradiger Einschränkung der Beweglichkeit. Keine Schmerzen, keine Hauterwärmung, normale Durchblutung.

Röntgen: kein Anhalt für knöcherne Beteiligung; ein osteolytischer Prozeß ist nicht erkennbar.

Labor: BSG 15/19, Hb 74%, Ery 4 Mill., FI 0,91, Leuko 4600, Stabk. 2, Segmentk. 62, Eos. -, Basoph. -, Lympho 36, Mono -. Urin: Eiweiß neg., Zucker neg., Ubg. neg., Sed. vereinzelt Leukozyten und Plattenepithelien. Tbc-Tierversuch mit Anteilen der Gelenkkapsel: negativ.

Histologie:

Mehrere bis 1 x 0,3 cm große Gewebsstücke.

In der Übersicht zeigt sich ein kollagenes Bindegewebe, das weitgehend von Granulationsgewebe durchsetzt ist. In einem umschriebenen Bezirk finden sich Strukturen, die einer Synovia entsprechen. Man erkennt knotige Granulationsbezirke, in deren Zentren zum Teil fibrinoide Nekrosen liegen. Peripher geht das Granulationsgewebe in ein kollagenes Bindegewebe über. Die girlandenartig auslaufenden Nekroseherde zeigen homogene Bezirke, die sich mit Eosin kräftig rot, im van Gieson Präparat gelblich darstellen. Andere Abschnitte, mit Eosin nur schwach rot anfärbbar, lassen noch die angedeutete Faserstruktur des präexistenten Bindegewebes erkennen. Im van Gieson Präparat lassen sich diese Reste noch rot darstellen. Die Zentren der fibrinoiden Verquellung sind mit Zellen, in erster Linie histiozytären Elementen, aber auch polymorphkernigen Leukozyten und deren zerfallenen Kernen, durchsetzt. Das Granulationsgewebe ist überwiegend

aus histiozytären Zellen mit chromatindichter und chromatinlockerer Kernstruktur aufgebaut. Am Innenrand der Granulationszone ist die Palisadenstellung der Histiozyten besonders deutlich ausgeprägt, verliert sich aber nach peripher. Ferner sieht man im Granulationsgewebe immer wieder einzelne Lymphozyten, dagegen nur selten eosinophile Leukozyten; in der peripheren Abschnitten sind die lymphoiden Elemente häufiger vertreten. Immer wieder treten auch mehrkernige Riesenzellen innerhalb der Granulome auf, während Mitosen nicht zu sehen sind. Das umgebende Bindegewebe weist Kernreichtum auf. Stellenweise sieht man am Übergang zum Bindegewebe Kapillarsprossungen mit perivaskulären Rundzellinfiltraten. Diese Kapillaren liegen mitunter weit außerhalb der Granulome. Im Bereich neugebildeter Kapillaren lassen sich gelegentlich Makrophagen nachweisen, die Sideringranula enthalten. Dieser Befund deutet auf vorausgegangene Blutungen hin. Einzelne Granulome sind fast ausschließlich aus histiozytären Elementen aufgebaut und die Zentralnekrose völlig oder weitgehend organisiert.

Fall XIV 5294/66 Maria F. 14^2 Jahre

Klinische Angaben:

EA: Nach Angaben der Mutter als Kind rheumatische Herzerkrankung. JA: seit etwa vier Monaten ein schmerzhaftes Knötchen unter dem Großzehengrundgelenk links, das sich vergrößerte. In letzter Zeit entzündliche Veränderung.
Befund: Vierzehnjährige Patientin in gutem AZ. Lunge und Herz klinisch unauffällig.
Lokal: im Bereich des linken Großzehengrundgelenkes plantar ein etwa kirschgroßes, druckschmerzhaftes Knötchen, extraarticulärer Sitz.
Labor: BSG 15/34, Hb 90%, Ery 5 Mill., Leuko 5800, FI 0,9, Stabk. 6, Segmentk. 52, Eosinoph. 1, Basoph. -, Mono 5, Lympho 39.

Histologie:

Vier bis 1 x 1 cm große Gewebsstücke.

In einem derben kollagenfaserigen Narbengewebe liegen teils girlandenartige, teils langgestreckte Nekrosebezirke unterschiedlicher Größe. Die fibrinoiden Massen

färben sich mit Eosin kräftig rotbläulich an. Relativ häufig sind darin vorwiegend zerfallene polymorphkernige Leukozyten sowie einzelne Fibrozyten anzutreffen. Umgeben sind die fibrinoiden Nekrosen von einem zelldichten histiozytären Granulationsgewebe. Es herrschen histiozytäre Elemente vor, die am Übergang zur Nekrose radiäre Ausrichtung zeigen. Nach peripher nimmt die Zahl der lymphoiden Elemente und Plasmazellen zu, auch eosinophile Leukozyten kommen immer wieder vor. Allmählich geht das Granulationsgewebe in ein derbes Narbengewebe über. Für ein Fortschreiten des Prozesses spricht, daß man in den Granulationsarealen immer wieder verquollene, hyalinisierte Faserzüge antrifft, auch zerfallene Leukozyten kommen hier vermehrt vor. Außerhalb der floriden Herde kann man weitgehend vernarbte rheumatische Granulome erkennen.

b) Zusammenfassung der Einzelbefunde

In zehn der vorliegenden vierzehn Fälle lassen klinische Angaben den Schluß zu, daß ein akutes rheumatisches Fieber zum Zeitpunkt der Exzision der Knötchen oder auch vorher nicht vorlag. Da die übrigen vier Patienten nur in ambulanter Behandlung standen, fehlen anamnestische und laborchemische Unterlagen. Die geringen oder zumeist fehlenden Beschwerden ließen eine Exzision in Lokalanästhesie zu, so daß ein stationärer Aufenthalt der Patienten und laborchemische Untersuchungen unterblieben.

Alter, Geschlechtsverteilung:

In unserem Beobachtungsgut finden sich Kinder im Alter von zwei bis vierzehn Jahren, vier Knaben und zehn Mädchen (Tabelle 1). Mehr als 60% davon gehören der Altersgruppe bis zu sieben Jahren an. Damit ergibt sich eine bevorzugte Erkrankungshäufigkeit im Kleinkindesalter unseres Krankengutes.

Das weibliche Geschlecht ist in unserem allerdings kleinen Material mehr als doppelt so häufig betroffen wie die Jungen (zehn Mädchen, vier Knaben).

Anamnese:

Die Möglichkeit einer rheumatischen Genese läßt sich in einem Fall nicht sicher ausschließen. Bei dem vierzehnjährigen Mädchen Maria F. (Fall XIV) ist aus der Anamnese ein rheumatisches Fieber bekannt. Zum Zeitpunkt der Exzision des Knötchens lag die Erkrankung jedoch bereits um mehrere Jahre zurück. Jetzt hatte sich ein florides pseudorheumatisches Granulom entwickelt. Bei der klinischen Untersuchung zeigte sich das Herz auskultatorisch unauffällig, die BSG war mit 15/34 nur mäßig erhöht, das Differentialblutbild im Normbereich. Leider wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt, insbesondere fehlen Angaben über die Rheumaserologie.

Aus der Anamnese des dreijährigen Mädchens Annette A. und der siebenjährigen Patientin Renate Sch. (Fall III

und X) sind wiederholte Mandelentzündungen bekannt. Über die Dauer, die die Knötchen vor ihrer Exstirpation bestanden, liegen nur von sieben Patienten Angaben vor (Tabelle 4). Der Zeitraum reicht von acht Tagen (Fall I) bis zu einer Dauer von zwei Jahren (Fall X). Nur selten wird bereits nach wenigen Tagen seiner Entdeckung ein Knötchen exstirpiert, da es zumeist keine Beschwerden verursacht.

Rezidive:

Im Fall III und X handelt es sich offenbar um Rezidive. Der dreijährigen Annette A. wurde bereits ein Jahr zuvor eine kleine Geschwulst am rechten Fußrücken entfernt, bevor es jetzt erneut am gleichen Fuß zur Granulombildung kam. Bei dem siebenjährigen Mädchen Renate Sch. bildeten sich bereits zwei Jahre zuvor über dem Olecranon rechts knotige Verdickungen, die sich spontan zurückbildeten. Nach einem Intervall von über einem Jahr entwickelte sich erneut ein schmerzloses Knötchen an der Ulnarseite des rechten Unterarms.

Fall	Dauer	Zahl der Knötchen	Histologische Kennzeichen
I	8 Tage	1	floride Granulome, mukoide Verquellung, peripher Narbengewebe
VIII	1 Monat	2	teils floride, teils vernarbte Granulome, Kalkeinlagerungen, peripher Narbengewebe
VI	3 Monate	multipel	I. floride Granulome, mukoide Verquellung, II. weitgehend vernarbte Granulome
XIV	4 Monate	1	floride Granulome, peripher vernarbte Herde und Narbengewebe
XI	6 Monate	multipel	floride Granulome, peripher Vernarbung
XIII	16 Monate	1	floride Granulome, vereinzelt weitgehend vernarbt, peripher spärlich Siderinpigment
X	24 Monate	1	floride Granulome, teils kleinere mit beginnender zentraler Nekrose, peripher Narbengewebe

Tabelle 4: Dauer und Zahl der pseudorheumatischen Knötchen nach klinischen Angaben. Im Vergleich dazu histologische Kennzeichen wie Floridität der Granulome, mukoide Verquellung in der zentralen Nekrose und periphere Vernarbung.

Bei Abschluß dieser Untersuchung war es auch bei der Patientin Hedi M. zu einem Rezidiv gekommen. Nachdem ein subkutaner Tumor am rechten Fersenbein exstirpiert worden war (Fall XII), entwickelte sich etwa ein Jahr später an derselben Stelle ein Rezidiv, das im Frühjahr 1971 entfernt wurde und histologisch das Bild des rheumatischen Knötchens bot.

Lokalisation und Zahl der Granulome:

Der Sitz der pseudorheumatischen Granulome ist aus Tabelle 1 ersichtlich. In unserem Beobachtungsgut waren die Granulome lokalisiert am Kopf in der Region über dem Scheitelbein (Fall VI, I), an den Ellenbogen (VI, VIII, XI), an den Fingern (V, IX, XIII) und an der Vorderseite des Unterschenkels (IV, VI). Andere Lokalisationen, die beobachtet wurden, waren Stirn, Oberarm, Unterarm und Plantarseite des Fußes (VI, II, X, XIV). Überwiegend traten bei unseren Patienten die pseudorheumatischen Granulome in der Einzahl auf. Nur Fall VIII zeigt vier Knötchen in der Ellenbogenregion, multipler Befall fand sich auch bei Fall VI (neun Knötchen; Schei-

telbein links 5 Knötchen, Stirnseite links 2 Knötchen, Ellenbogenregion rechts ein Knötchen, Schienbeininnenkante rechts ein Knötchen), sowie bei Fall XI (keine genaue Zahlenangabe; Ellenbogenregion links).

Tastbefund:

Die Größe der Knötchen schwankt zwischen einem Durchmesser von 0,5 bis gut 2 cm. Zumeist aber sind die Granulome von mittlerer Größe, vergleichbar einem Apfelsinenkern oder einer Erbse. Das größte Granulom entsprach dem Durchmesser eines Fünfmarkstücks (X). Nur geringe oder fehlende Verschieblichkeit gegen die Unterlage ließ sich bei Fall I, III, VI und X feststellen, ein Hinweis darauf, daß die Knötchen an tiefere Bindegewebsstrukturen wie Sehnen oder Periost fixiert waren. Andererseits ließen sich die Granulome bei Fall IV und VIII gut in der Subkutis gegen tiefergelegene Schichten bewegen. Ganz überwiegend tastete man Tumoren von derber Konsistenz. Die weitgehende Verkalkung der Granulome (VIII) machte sich palpatorisch nicht bemerkbar. Die klinische Diagnose im Fall VII

	echte rheumatische Knötchen (Literaturangaben)	pseudorheumatische Knötchen (Literaturangaben)	pseudorheumatische Knötchen (eigene Fälle)
Kopf	Schädeldach, zumeist am Hinterhaupt Ohrläppchen (selten)	Schädeldach, zumeist Scheitelbein und Hinterhaupt, Schläfe	Scheitelbein, Stirn
Rumpf	Schultergelenksbereich, Sternum, Clavicula, Axillarregion, über Dornfortsätzen von Wirbeln, Schulterblatt, zumeist medial, Paraumbilical, Beckenkamm, über Sacroiliacalgelenken	Axillarregion, Beckenkamm, Nates, über Wirbeldornfortsatz	keine
obere Extremität	Humeruskondylen, Olecranon, processus styloideus ulnae et radii, Handfläche, Handwurzel, Fingergelenke	Oberarm, Unterarm, Ellenbogen, Finger, Handfläche, Handwurzel	Oberarm, Ellenbogen, Unterarm, Finger
untere Extremität	Oberschenkelinnenseite, Patella, Knöchel, zumeist Außenknöchel, Zehen	Patella, Unterschenkelvorderseite, Fußrücken, Knöchel, Fußsohle, Zehen	Unterschenkelvorderseite, Fußrücken, Fersenbein, Großzehe

Tabelle 5: Vergleich der Lokalisation von echten rheumatischen Granulomen mit den pseudorheumatischen Granulomen in der Literatur und unserem Kollektiv.

(Hygrom, Ganglion?) weist darauf hin, daß Granulome auch seltener von verhältnismäßig weicher Konsistenz vorzufinden sind.

Subjektive Beschwerden:

Im allgemeinen verursachen die Knötchen keine Beschwerden. Weder klagen die Patienten über Spontanschmerzen, noch über Druckschmerzen bei der Palpation. In Fall XII (Fersenhöcker) und XIV (Plantarseite des Großzehengrundgelenks) gaben die Kinder Beschwerden an. Auslösendes Moment dürfte die Belastung beim Laufen und der dadurch entstehende chronische Reizzustand auf die Knötchen sein. Histologisch zeigte sich keine Sonderstellung.

Die klinische Diagnose in allen unseren Fällen erwies sich als falsch. Vermutet wurden: Fibrom, Tbc, Hygrom, Ganglion, Bursitis olecrani, Myositis ossificans.

Laboruntersuchungen:

Von neun unserer Patienten liegen Laboruntersuchungen vor. In der Abgrenzung gegen den Rheumatismus nodosus müssen berücksichtigt werden: Blutsenkungsgeschwindigkeit, Differentialblutbild, Elektrophorese, Rheumafaktoren.

Die BSG zeigt zwar mehrmals eine mäßige Beschleunigung (Fall III 17/35, IV 15/23, XIV 15/34), jedoch ohne Leukozytose, die auch sonst in keinem Fall auftrat. Der niedrigste Hämoglobinwert liegt bei 73% (Fall III). Die Differenzierung des weißen Blutbildes weist keine Abweichungen von der Norm auf. Oberhalb des Grenzwertes liegt nur im Fall VI die Lymphozytenzahl mit 56 pro Zähleinheit.

In Fall III und VI wurde eine Elektrophorese durchgeführt. Dabei zeigte sich in beiden Fällen ein erhöhter Globulinwert (III: 15,4 rel.% der a_2-Fraktion, VI: 14,9 rel.% der ß-Fraktion). Angesichts der Euproteinämie der übrigen Globulinfraktionen lassen sich jedoch beide Diagramme nicht in das Schema eines entzündlichen Prozesses

einordnen, die überhöhten α- bzw. ß-Werte sind offenbar rein zufällig. Von Maria F. (Fall XIV) ist aus der Anamnese rheumatisches Fieber bekannt. Leider wurde keine Elektrophorese und Untersuchung der Rheumafaktoren durchgeführt. Die BSG zeigte eine mäßige Beschleunigung von 15/34, das Differentialblutbild ließ keine Abweichungen von der Norm erkennen.

Die Untersuchung auf erhöhte Titer der Rheumafaktoren verlief negativ (Fall III: ASL-Titer 60 I. E., bei Kontrolle 0 I. E., C-reaktives Protein negativ, Latex Test negativ. Fall V: ASL-Titer 100 I. E., C-reaktives Protein negativ, Latex Test negativ. Fall VI: ASL-Titer 20 I. E.).

Bei der klinischen Untersuchung ist der Auskultationsbefund am Herzen von besonderem Interesse. Befunde, die den Verdacht auf einen entzündlichen Herzmuskelprozeß lenkten, traten nicht auf. Im Fall III waren die Herztöne rein bei regelmäßigen Herzaktionen, jedoch ein leises Systolikum zu hören. Elektrokardiographisch zeigte sich allerdings ein unauffälliger Kurvenverlauf. Da

die Patientin früher häufiger schwere Mandelentzündungen durchgemacht hatte, wäre eine Vorschädigung des Herzens allerdings denkbar.

Bei der Patientin Lydia S. (Fall VIII) fiel in der Durchuntersuchung der starke Herzspitzenstoß sowie ein angedeutetes Schwirren bei der Auskultation auf. Die Mehrzahl unserer Patienten dagegeh bot bei der klinischen Untersuchung keine pathologischen Auskultationsbefunde (Fall I, IV, VI, X, XIII, XIV).

Die röntgenologische Untersuchung bestätigt den Weichteilprozeß ohne Veränderungen der benachbarten Knochenstrukturen (IV, VI, VIII, X, XIII). Die Granulome selbst können sich als strahlendichtere Zone im Vergleich zu ihrer Umgebung darstellen (IV). Im Fall I sah man im Bereich des Granuloms eine etwas verwaschene Knochenstruktur, dabei war dieses Granulom nach anamnestischen Angaben erst acht Tage alt. Histologisch zeigte sich dagegen, daß das Granulom wesentlich älter sein mußte. Bei der verwaschenen Knochenstruktur dürfte es sich um eine Pro-

jektion des Weichteilgranuloms auf die Knochenkonturen gehandelt haben.

Verlauf:

Nach Mitteilung der Diagnose erhielt der Patient Josef K. (VI) 3 x 100 mg Butazolidin/Tag. Während sich ein Teil der Granulome zurückbildete, zeigten andere keine Verkleinerung. Nach zehntägiger Behandlung hatten sich die Knötchen an der Stirn unverändert gezeigt, während jene am Ellenbogen sich zurückgebildet hatten.

Histologie:

Das pseudorheumatische Granulom zeigt einen charakteristischen Aufbau: zentral eine fibrinoide Nekrose, die von einem Granulationsgewebe umgeben ist, welches nach peripher in ein kapillarreiches Narbengewebe übergeht (Abb. 1, 2). Zuweilen sieht man am Außenrand der Knötchen großvakuoläre Fettgewebsareale (VII, X), die nicht mehr den

Granulomen selbst zugehören, sondern bereits dem umgebenden subkutanen Fettgewebe zuzuordnen sind. In einem unserer Fälle (XIII) läßt sich die Struktur einer Synovia beobachten, an die das pseudorheumatische Knötchen fixiert war. Zumeist jedoch gehen die Knötchen ohne eine besondere bindegewebige Abgrenzung in die Subkutis über.

Innerhalb des einzelnen Nodulus sieht man neben bereits vernarbten Granulomen solche, die noch Zeichen eines floriden Prozesses aufweisen (II, III, V, VII, VIII, X, XII, XIII, Abb. 4, 5). Die weitgehend vernarbten Granulome liegen in der Peripherie, während jene im Zentrum noch Hinweise auf einen floriden Prozeß beobachten lassen. Jedoch kann das Bild auch einheitlicher ausgeprägt und die Granulome insgesamt im gleichen Stadium anzutreffen sein (I, IV, VI b), wobei der letzte Fall Granulome, die weitgehend vernarbt sind, aufweist.

Die zentrale Nekrose stellt sich in unterschiedlicher Ausdehnung dar; manchmal erscheint sie lang ausgezogen

und schmal, in anderen Fällen zeigt sie eine unregelmäßige sternförmige Anordnung (Abb. 1, 4, 5). Bei Fall II konfluieren die Nekrosezonen benachbarter Granulome. Das fibrinoide Material kann weitgehend hyalinisiert sein (Abb. 4, 5), doch lassen sich oft noch Faserstrukturen des präexistenten Bindegewebes erkennen (Abb. 6). Während sich die homogenen Bezirke mit Eosin kräftig rot anfärben, stellen sich die Reste des präexistenten Bindegewebes mit Eosin nur schwach rötlich dar, im van Gieson Präparat zeigen diese Strukturen eine blaß-rote Färbung (V, X, XI, XII, XIII). Auch mit Hilfe der Polarisation lassen sich solche Bezirke noch als kollagenes Bindegewebe erkennen. In den Nekrosezonen fanden sich immer wieder PAS-positive Bezirke. Im allgemeinen weist das fibrinoide Material innerhalb der Nekrosezonen ein homogenes Aussehen auf (Abb. 4, 5), seltener findet sich netzig-streifige Anordnung (III, X, XIII).

In manchen Granulomen kann die Proliferationstendenz bereits soweit fortgeschritten sein, daß die fibrinoide Nekrose weitgehend organisiert ist (XIII). Aber auch die

Ausbreitung der Nekrobiose kann noch in vollem Gange befindlich sein, so daß man verquollene, hyalinisierte Kollagenbündel im Bereich des Granulationsgewebes antrifft. Dieser Vorgang läßt sich beobachten in verhältnismäßig jungen Knötchen wie bei Fall I und XIV. Ein seltener Befund zeigt sich im Fall VIII, wo die Nekrosezone praktisch vollständig verkalkt ist (Abb. 8). Dabei sind Kalkschollen zum Teil von mehrkernigen Riesenzellen umlagert oder es finden sich Kalkschollen ins Zytoplasma der Riesenzellen eingeschlossen.

Vielfach beobachtet man in den Randpartien der Nekrose zerfallene Zellelemente, nur spärlich sind sie dagegen im Zentrum der Nekrose vertreten. Man sieht dabei pyknotische und nekrotische Zellkerne mit Karyorhexis, besonders von polymorphkernigen Leukozyten, lymphoiden Elementen und wahrscheinlich auch Histiozyten.

An die fibrinoide Nekrose schließt sich nach peripher ein spezifisches Granulationsgewebe an. Der Übergang zwischen beiden Formationen kann relativ deutlich ausgeprägt sein (IV, VI, VIII, XI, XIV, Abb. 4). In anderen

Fällen ragen die Ausläufer der Nekrose ins Granulationsgewebe hinein, so daß der Übergang der Zonen verwaschen erscheint (II, V, VII, X, XII). An Zellelementen lassen sich im Granulationsgewebe unterscheiden: histiozytäre Elemente, lymphoide Zellen, Plasmazellen, polymorphkernige neutrophile und eosinophile Leukozyten sowie in Einzelfällen auch mehrkernige Riesenzellen. In charakteristischer Weise zeigen die Histiozyten am Innensaum des Granulationsgewebes eine deutliche Ausrichtung zum Fibrinoidherd hin (Abb. 3, 6). Nach außen hin verliert sich diese radiäre Stellung der Histiozyten dann mehr und mehr. Seltener findet sich bereits am Innenrand des Granulationsgewebes eine nur unvollständig oder auch gar nicht ausgeprägte radiäre Ausrichtung der Histiozyten (III, V, VII, XIV), dies vor allem dann, wenn der Granulationssaum noch nicht sehr breit ausgebildet ist. Der vorherrschende Zelltyp der Histiozyten ist charakterisiert durch einen großen ovalen oder runden Kern mit feiner Granulierung und zuweilen erkennbarer chromatinhaltiger Netzzeichnung (Abb. 3, 7). In geringerer Zahl sieht man auch Elemente mit chromatindichter Kernstruktur, auch

diese oft in Palisadenstellung. In unterschiedlichem Maße sind Mitosen dieser Zellen zu beobachten (Abb. 7): Zeichen deutlicher Proliferationstendenz lassen sich nur bei Fall IV auffinden, seltener sind sie bei I und VII zu beobachten, während sie bei III, VI, X und XIII kaum einmal nachzuweisen sind.

In ganzer Breite des Granulationsgewebes liegen lymphoide Zellen, zur Peripherie hin nehmen sie an Häufigkeit zu und sind nicht selten in Gruppen zusammengelagert. In Fall I haben sich sogar in der Nachbarschaft des Granulationsgewebes kleine Lymphfollikel mit Reaktionszentren ausgebildet. In wechselnder Zahl kommen auch polymorphkernige neutrophile Leukozyten vor, doch ist im allgemeinen ihre Zahl nicht sehr groß; ebenso lassen sich immer wieder Plasmazellen nachweisen. Es ist auffallend, daß im Granulationsgewebe relativ häufig eosinophile Leukozyten eingestreut sind. Besonders zahlreich liegen sie vor in Fall I, II, III, IV und XIV. In geringerer Zahl sind sie nachweisbar bei Fall VII, IX, XI, XII, doch sind sie auch hier in ganzer Breite des Granulationsgewebes

vorzufinden. Selten dagegen treten sie in Fall V, VI, VIII und X in Erscheinung.

In der Peripherie schließt sich als dritte Zone ein Narbengewebe an, das in wechselndem Ausmaß von neugebildeten Kapillaren durchsetzt ist (Abb. 4). Die Gefäße ziehen bis in die Außenbezirke des Granulationsgewebes hinein und sind häufig von Rundzellen umgeben. Auch in der Adventitia größerer Gefäße lassen sich solche Elemente auffinden. Die kollagene Außenzone weist zum Teil ödematöse Auflockerung auf (V, X), kann aber auch das Bild zunehmender Vernarbung bieten (II, VI b, VIII). Besonders ausgeprägt läßt sich der Vernarbungsprozeß in den peripher gelegenen Granulomen der pseudorheumatischen Knötchen feststellen (II, V, VII, IX und XII).

Nur in einem Fall (XIII) sahen wir Siderinablagerungen im Bereich des Granuloms; diese lagen vorwiegend in der Nachbarschaft neugebildeter Kapillaren des Narbengewebes.

III. Diskussion

Das Auftreten subkutaner Granulome im Verlauf des akuten rheumatischen Fiebers galt seit ihrer Beschreibung als Zeichen schlechter Prognose (HORN 1906, FRANK 1912). Besonders bei subakuter und rezidivierender Verlaufsform wurden die Knötchen beobachtet.

BALDWIN et al. (1960) konnten in einer Untersuchung, die sich auf einen Zeitraum von dreißig Jahren bezog, nachweisen, daß zwar die Mortalität beim akuten rheumatischen Fieber im Kindesalter insgesamt abgenommen hat, nicht wesentlich dagegen die Sterblichkeit, wenn rheumatische Herzbeteiligung bei gleichzeitigem Auftreten von subkutanen Granulomen vorlag.

Während die rheumatischen Knötchen als eines der klinischen Hauptzeichen beim akuten rheumatischen Fieber im Hinblick auf die Prognose der Krankheit von zahlreichen Autoren untersucht wurden (FRANK 1912, BRENNEMANN 1919, WALLACE 1924, COATES 1925, MERRIT 1928, KEIL 1938, BALDWIN et al. 1960), finden sich nur wenige Berichte über das isolierte Auftreten der Knötchen vom rheumati-

schen Typ ohne rheumatische Erkrankung. STAMM (1913) veröffentlichte den Fall eines vierjährigen Mädchens, bei dem histologisch gesicherte noduli rheumatici ohne sonstige Anzeichen auf ein rheumatisches Geschehen auftraten. KLINGE (1934) beschrieb einen solchen Fall bei einem fünfjährigen Mädchen. Während solche Granulome im mittleren und höheren Lebensalter bei Fehlen anderer Krankheitszeichen als Prodromi einer sich erst um Jahre später manifestierenden chronischen Polyarthritis bekannt waren (KLINGE 1934, LOWNEY und SIMONS 1963), blieb die Ätiologie solcher Veränderungen im Kindesalter ungeklärt.

Nach Einzelbeobachtungen von ZIELGER (1941) und TISARD (1948) wurden von BEATTY (1959) und DRAHEIM et al. (1959) eine Reihe von Patienten mit isolierten pseudorheumatischen Granulomen beschrieben (11 bzw. 54 Fälle). Weitere Veröffentlichungen folgten von TARANTA (1962), ALTMAN und CAFFREY (1964) und MESARA et al. (1966).

a) Klinische und histologische Merkmale der pseudorheumatischen Granulome

Während der Rheumatismus nodosus im Alter von acht bis vierzehn Jahren gehäuft auftreten soll (ALLEN 1954), wurden die pseudorheumatischen Granulome vorwiegend im frühen Kindesalter beobachtet. DRAHEIM et al. (1959) fanden bei 54 Kindern überwiegend solche im Alter zwischen drei und sechs Jahren befallen, bei MESARA et al. (1966) sind 80% der Kinder bis sechs Jahre und über 70% der von BEATTY (1959) untersuchten Kinder sind bis sieben Jahre alt. Die Einzelbeobachtungen anderer Autoren führen vorwiegend Mädchen bis zu sieben Jahren auf (STAMM 1913, ZIEGLER 1941, TISARD 1948, TARANTA 1962). Von unseren 14 Fällen im Alter von $2^2/12$ bis $14^2/12$ Jahren sind mehr als 60% bis zu sieben Jahren alt (9 Fälle). Damit entspricht die Altersverteilung in unserem Patientengut den Beobachtungen in der Literatur, auch wenn das Überwiegen der Kinder bis zu sieben Jahren in unseren Fällen nicht ganz so deutlich zu Tage tritt wie bei BEATTY (1959) und MESARA et al. (1964). Im ersten Lebensjahr treten die pseudorheumatischen Granulome dagegen offenbar nur selten auf. Allein BEATTY (1959) beschrieb ein solches Knötchen, das

acht Tage post partum bei einem elf Tage alten weiblichen Neugeborenen in der Parietalregion entstand.

Für das weibliche Geschlecht scheint eine erhöhte Disposition zu bestehen. Auch in anderen Zusammenstellungen (BEATTY 1959, MESARA et al. 1966) waren weibliche Kinder etwa doppelt so häufig befallen wie männliche. In den Einzelbeobachtungen von STAMM (1913), ZIEGLER (1941), TISARD (1948) und TARANTA (1962) handelt es sich ebenfalls um Mädchen. In unserem allerdings kleinen Kollektiv sahen wir zehn Mädchen erkrankt, dagegen nur vier Knaben.

Aus dem untersuchten Material und den anamnestischen Angaben lassen sich keine Schlüsse ziehen, warum die pseudorheumatischen Granulome vorwiegend bei Kindern im Vorschulalter auftreten und bevorzugt das weibliche Geschlecht befallen.

Zwei unserer Patientinnen weisen in ihrer Vorgeschichte rezidivierende Tonsillitiden auf. Mandelentzündungen erwähnen auch ZIEGLER (1941) sowie ALTMAN und CAFFREY (1964) in der Anamnese. Ein Zusammenhang mit den pseu-

dorheumatischen Knötchen erscheint fraglich, zumal die akute Tonsillitis bei Kindern aller Altersstufen eines der häufigsten Krankheitsbilder ist (JOCHIMS 1957). DRAHEIM et al. (1959) und BEATTY (1959), die über die umfangreichsten Aufstellungen verfügen, machen dagegen keine Angaben über vorausgehende Tonsillitiden. Da echte rheumatische Granulome im Rahmen des akuten rheumatischen Fiebers auf eine Streptokokkeninfektion zurückzuführen sind, glaubte ZIEGLER (1941), daß die Granulome im Verlauf einer chronischen Tonsillitis als Zeichen einer abortiven Form des Rheumatismus entstehen könnten. Dagegen sprechen jedoch die negativen serologischen Nachweise der Rheumafaktoren, die BEATTY (1959), TARANTA (1962), MESARA et al. (1966) und auch wir beobachteten.

Rezidivbildung sahen wir in unserem Kollektiv bei drei Patienten und zwar ausschließlich bei Mädchen. Während in Fall XII nach chirurgischer Exstirpation ein Granulom an derselben Stelle rezidivierte, entwickelten sich bei III und X die Knötchen an anderen Stellen (rechter

Fußrücken bzw. Olecranon rechts, später rechter Fußrücken bzw. Unterarm rechts Ulnarseite) als die ersten Granulome. MESARA et al. (1966) beobachteten in neun von zwölf Fällen erneutes Auftreten von pseudorheumatischen Granulomen, teils an denselben Stellen, an denen zuvor ein Granulom exstirpiert worden war, teils an anderen Körperregionen. Von Wichtigkeit erscheint dabei, daß die Patienten bis zu elf Jahren Nachkontrollen unterzogen worden sind. Nur ZIEGLER (1941) und TARANTA (1962) führten daneben Verlaufsbeobachtungen durch, beide Autoren über einen Zeitraum von sechs Jahren. ZIEGLER (1941) sah bei einer siebenjährigen Patientin Rezidive im Alter von elf und dreizehn Jahren bei stets gutem Allgemeinbefinden und unauffälligen Laborwerten. TARANTA (1962) fand bei einem sechsjährigen Mädchen mehrere bis erbsgroße Knötchen in der Kopfhaut, die nach wiederholten Erkältungsattacken innerhalb eines Jahres aufgetreten waren, sich spontan zurückbildeten und im Verlauf weniger Monate rezidivierten. Sie entwickelten sich erneut in der Kopfhaut, ferner erfolgte eine Granulombildung über dem Dornfortsatz des dritten Lendenwirbels.

Die Lokalisation der pseudorheumatischen Knötchen entspricht offenbar dem Sitz der echten rheumatischen Granulome. Für die letzteren führten BRENNEMANN (1919), WALLACE (1924), GARROD (1934) und ALLEN (1954) die Lokalisationen an, welche aus Tabelle 5 ersichtlich sind. Im Vergleich dazu zeigt der Sitz der pseudorheumatischen Granulome keine grundsätzlichen Unterschiede (STAMM 1913, ZIEGLER 1941, TISARD 1948, BEATTY 1959, TARANTA 1962, ALTMAN und CAFFREY 1964, MESARA et al. 1966, siehe Tabelle 5). Ebenso wie von den echten rheumatischen Granulomen bekannt (KLINGE 1934), sind auch die pseudorheumatischen Knötchen bevorzugt über Knochenvorsprüngen vorzufinden (MESARA und Mitarb. 1966), wobei sie häufig an tiefer gelegene Bindegewebsstrukturen wie Fascien, Sehnen, Gelenkskapsel oder Periost fixiert sein sollen (ANDERSON 1961, MESARA et al. 1966). In unserem Kollektiv waren die pseudorheumatischen Knötchen lokalisiert: Scheitelbein, Ellenbogen, Fingern, Vorderseite des Unterschenkels (mehrmals); Stirn, Oberarm, Unterarm und Plantarseite des Fußes (je einmal). Im Vergleich zur Literatur zeigt sich, daß die bei echten rheumatischen wie auch bei den pseudorheumatischen Granulomen häufig anzutref-

fenden Lokalisationen wie Unterschenkelvorderseite und Patella in unserem Krankengut keine Bevorzugung erfuhren. Am Rumpf, an dem auch die echten rheumatischen Granulome selten vorzufinden sind, sahen wir kein einziges Knötchen.

Während die echten rheumatischen Granulome jedoch in großer Zahl auftreten können - WALLACE (1924) beobachtete etwa fünfzig, FRENCH (1907) sogar mehr als hundert bei einem Patienten - sieht man die pseudorheumatischen Granulome ganz überwiegend nur einzeln. So stellt unser Patient VI (neun Knötchen) bereits einen außergewöhnlichen Fall dar, für den wir keinen entsprechenden Vergleich in der Literatur fanden. Vier Granulome fanden sich beim Patienten VIII, mehrere beim Patienten XI (keine exakte Zahlenangabe). Allgemein aber sind die pseudorheumatischen Granulome nie so zahlreich, wie sie beim Rheumatismus nodosus auftreten können.

Überwiegend sind die Tumoren von derber Konsistenz (BEATTY 1959), nur ausnahmsweise findet man Knötchen vor, die palpatorisch den Eindruck einer teigigen

Schwellung vermitteln, wie BEATTY (1959) sie in zwei Fällen beschrieb. Eine vergleichbare Beobachtung ließ sich in unserem Kollektiv nicht machen; soweit von der Klinik angegeben, handelte es sich um feste, derbe Knötchen.

Die klinische Diagnose erweist sich in fast allen Fällen als falsch (ALTMAN und CAFFREY 1964), ein Hinweis darauf, wie wenig das pseudorheumatische Granulom bekannt ist. Häufig wird ein Fibrom vermutet, auch Tuberkulome werden in Erwägung gezogen. BEATTY (1959) führte als klinische Diagnosen an: Riesenzelltumor, Neurofibrom, Lymphangiom, organisiertes Hämatom, Talgzyste, Lipom, Exostose, Knochenzyste. In unserem Material wurde ferner gedacht an: Ganglion, Hygrom, Bursitis, Myositis ossificans.

BEATTY (1959), ALTMAN und CAFFREY (1964) und MESARA et al. (1966) machten bereits darauf aufmerksam, daß die pseudorheumatischen Granulome charakteristischerweise nicht im Rahmen eines klinisch manifesten entzündlichen

Prozesses entstehen. Überprüfung von Blutsenkungsgeschwindigkeit, Differentialblutbild und Elektrophorese lassen diesen Ausschluß dann zu. Zwar fanden wir wiederholt mäßig erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeiten, jedoch ließ dies allein keine Aussage über einen Entzündungsprozeß zu; insbesondere fehlten Zeichen wie Linksverschiebung mit Leukozytose im Differentialblutbild. BEATTY (1959) und TARANTA (1962) konnten in ihrem Patientengut keine erhöhten Titer der Rheumafaktoren finden. Allein MESARA et al. (1966) sahen bei einem Patienten, der anamnestisch jedoch keinen entsprechenden Anhalt bot, bei normaler BSG und auch sonst unauffälligen Labordaten zwei Wochen vor der Exzision der Granulome einen ASL-Titer von 500 I. E. In den drei Fällen, in denen bei unseren Patienten rheumaserologische Untersuchungen ausgeführt wurden, lagen die Werte im Normbereich. Damit ist zwar die Möglichkeit einer streptokokkeninduzierten Knötchenbildung nicht völlig ausgeschlossen (KÜSTER 1957), tritt aber doch in den Hintergrund.

Die Exzision der pseudorheumatischen Knötchen, die erst die diagnostische Abklärung bringt, ist zugleich therapeutische Maßnahme. Liegen mehrere Granulome vor, so wird im Anschluß an den chirurgischen Eingriff konservativ im Sinne einer antirheumatischen Therapie weiterbehandelt, auch wenn sich klinisch das Vorliegen eines akuten rheumatischen Fiebers nicht verifizieren läßt (TARANTA 1962). TARANTA (1962) sah nach sechstägiger Verabreichung von 200 mg Cortison täglich fast völlig Involution der Granulome, wobei die zuletzt aufgetretenen am ehesten auf die Behandlung ansprachen. MESARA et al. (1966) beobachtete unter Gabe von großen Dosen Azetylsalizylsäure zwar kein Verschwinden, wohl aber Verkleinerung der Knötchen, während TARANTA (1962) bei gleicher Behandlung sogar ein Rezidiv erlebte. STAMM (1913) sah die Rückentwicklung multipler Granulome, als die vierjährige Patientin an Masern erkrankte. Der Erfolg der medikamentösen Behandlung dürfte im Einzelfall schwierig zu beurteilen sein, da die pseudorheumatischen Granulome auch zu spontaner Involution neigen. Während TARANTA (1962) eine Langzeitprophylaxe mit Peni-

cillin durchführte, lehnen MESARA et al. (1966) diese Behandlung beim pseudorheumatischen Granulom ab. Eine Verlaufsbeobachtung war bei einem unserer Patienten möglich (VI). Nach Verabreichung von 3 x 100 mg Butazolidin/Tag für 10 Tage lang verkleinerten sich die Granulome an der Stirn, jene am Ellenbogen blieben jedoch unbeeinflußt.

Eine antirheumatische Therapie sollte in jedem Falle so lange durchgeführt werden, bis Kontrollen an Hand klinischer Untersuchungen und Laboruntersuchungen wie BSG, Elektrophorese sowie Rheumaserologie die Granulome als pseudorheumatisch bestätigen und sich damit ein abortiver Verlauf des rheumatischen Fiebers ausschließen läßt. Erst dann darf unseres Erachtens auf eine weitere prophylaktische Therapie verzichtet werden.

Histologie:

Konfluenz der fibrinoiden Nekroseareale benachbarter Granulome, die kennzeichnend für die Rheumaknoten der chronisch rheumatoiden Arthritis sein soll (BENNETT et al. 1940), fanden auch MESARA et al. (1966) in seltenen Fällen im pseudorheumatischen Knötchen. Im Gegensatz zu unseren Beobachtungen (Abb. 6) sah BEATTY (1959) weder in der Nekrosezone noch im angrenzenden Granulationsgewebe nennenswerte Mengen kollagener Fasern. Bei der netzartig-streifigen Anordnung des fibrinoiden Materials, wie auch wir sie mitunter nachweisen konnten, vermutet TARANTA (1962), daß es sich dabei um Folgen ödematöser Auflockerung handelt.

Die Bildung der fibrinoiden Nekrose und deren morphologische Beschaffenheit wurde am echten rheumatischen Granulom untersucht (WOLPERS 1949, GEILER 1959, SCHALLOCK 1960, v. ALBERTINI 1961). Dabei soll es primär zu einer Alteration der Protein- und Mukopolysaccharidfraktionen des Bindegewebes kommen. GEILER (1959) hält eine Depolymerisation an der Grundsubstanz für wahrscheinlich, der

eine Exsudation von Fibrin ins Gewebe folgt, so daß sich die Depolymerisationsprodukte mit dem Blutfibrin vermischen, wobei der Hyaluronsäure besondere Bedeutung zukommt. SCHALLOCK (1960) sieht als erste Folge im Ablauf der Fibrinoidbildung ein Präzipitat von Grundsubstanz mit Plasmaanteilen an, die den intravasalen Raum verlassen haben, daran schließt sich die Nekrobiose an. Möglicherweise wird danach die kollagene Faser geschädigt. GEILER (1959) und v. ALBERTINI (1961) stellen sich vor, daß die Noxe nach Depolymerisierung der Grundsubstanz auch die Kollagenfaser von ihrer Schutzhülle entkleidet und die Kollagenfibrillen angreifbar werden. KLINGE konnte bereits 1931 nachweisen, wie nach Verquellung der Kittsubstanz eine Versilberung der Fibrillen möglich wird. Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigten bei der fibrinoiden Degeneration weder eine umgreifende Veränderung noch eine Verquellung kollagener Fasern, sondern die Einlagerung von Fibrin zwischen die Faserbündel (WOLPERS 1949). Wenn BEATTY (1959) und TARANTA (1962) im Bereich der fibrinoiden Nekrose der pseudorheumatischen Granulome argyro-

phile Fasern darstellen konnten, so liegt die Wahrscheinlichkeit nahe, daß diesen Granulomen der gleiche Entwicklungsprozeß bei der Fibrinoidbildung zugrundeliegt.

In unseren Fällen sahen wir eine Analogie zur Fibrinoidbildung in echten rheumatischen Granulomen im färberischen Verhalten der zentralen Nekrose sowie den immer wieder anzutreffenden mukoiden Verquellungen (Abb. 1, 2, 4, 5). Beim rheumatischen Frühschaden werden durch Depolymerisation der Grundsubstanz des kollagenen Bindegewebes saure Mukopolysaccharide frei (SCHALLOCK 1960). Die gleichen Vorgänge können sich auch im pseudorheumatischen Granulom abgespielt haben, wenn sich mukoide Verquellungen nachweisen lassen.

Im Hinblick auf zelluläre Elemente, die sich in der fibrinoiden Nekrose befinden, spricht BEATTY (1959) nur allgemein von Resten der Zellen des präexistenten Gewebes, während TARANTA (1962) vorwiegend Karyolyse beobachtete und nur selten Karyorhexis antraf. Ebenso

fanden MESARA et al. (1966) nur ausnahmsweise Karyorhexis. Wir beobachteten vorwiegend pyknotische und nekrotische Kernreste mit Karyorhexis, besonders von Leukozyten, lymphoiden Elementen und Histiozyten (Abb. 3, 5). Auf die charakteristische Ausrichtung in Palisadenstellung, wie sie die Zellen des Granulationsgewebes erkennen lassen, wiesen besonders BEATTY (1959), ALTMAN und CAFFREY (1964) sowie MESARA et al. (1966) hin. Auch in unseren Fällen war diese radiäre Ausrichtung zumeist sehr deutlich ausgeprägt (Abb. 3, 6). Dagegen beschrieben BEATTY (1959), TARANTA (1962), ALTMAN und CAFFREY (1964) und MESARA et al. (1966) in ihren Untersuchungen nicht ausdrücklich das gehäufte Auftreten von eosinophilen Granulozyten im Bereich des Granulationsgewebes. Für die Frage der Ätiologie der pseudorheumatischen Granulome scheint uns diese Gewebseosinophilie von Bedeutung zu sein. Sie kann als Hinweis darauf gewertet werden, daß die Granulome auf allergischer Grundlage entstehen.

Auf Grund histologischer Kriterien läßt sich feststel-

len, daß die anamnestischen Angaben der Patienten im Hinblick auf das Alter der Granulome nur sehr bedingt zutreffen. Obwohl es sich in unserem Beobachtungsgut angeblich um Knötchen sehr unterschiedlichen Alters handelte (Fall I: 8 Tage; Fall XIII: 16 Monate; Fall X: 24 Monate), waren doch keine ausgesprochenen Entwicklungsstufen im histologischen Bild nachzuweisen. Man findet in Granulomen, die erst seit Wochen bestehen sollen ebenso wie in älteren, die schon seit Monaten vorhanden sind, floride Herde neben zumeist peripher gelegenen vernarbten Bezirken (siehe auch Tabelle 4). Am eindrucksvollsten zeigte sich der Widerspruch zwischen Anamnese und histologischem Befund im Fall I, in dem das Knötchen als 8 Tage alt angegeben wurde. Histologisch sah man zwar floride Granulome, in der Peripherie jedoch waren diese von einem zell- und gefäßreichen Narbengewebe umgeben, das sich nicht in so kurzer Zeit hätte entwickeln können. Dem histologischen Bild nach muß es sich um ein Knötchen handeln, das sicherlich bereits mehrere Monate bestand. Auch der Fall VIII zeigte deutlich, welche unzuverlässige Aussage die Anamnese über das Alter der pseudorheumatischen Granu-

lome macht: in einem angeblich vier Wochen alten Knötchen zeigten die zentralen Nekrosen häufig massive Kalkeinlagerungen (Abb. 8), neben floriden Granulomen fanden sich weitgehend vernarbte Herde. Auch hier ließ sich an Hand des histologischen Befundes ein Rückschluß auf das Alter ziehen. Die anamnestischen Angaben sind wahrscheinlich deshalb so ungenau, weil die pseudorheumatischen Granulome zumeist keine subjektiven Beschwerden verursachen und daher längere Zeit unbemerkt bleiben können. Ihr bevorzugtes Auftreten im Vorschulalter mag zusätzlich dazu beitragen, daß sie zunächst nicht bemerkt werden. Auf den Zeitpunkt, da eine Mutter dieses Knötchen entdeckt, wird dann vermutlich das Entstehen des Granuloms datiert.

b) Differentialdiagnose

Differentialdiagnostisch müssen die vorliegenden Granulome abgegrenzt werden gegen Knötchen bei akutem rheumatischem Fieber und chronisch rheumatischer Arthritis sowie gegen das Granuloma annulare. Zentrale Nekrose, Granulationssaum und periphere Vernarbungszone zeigen sowohl die subkutanen Knötchen bei akutem rheumatischem Fieber als auch bei chronisch rheumatischer Arthritis. Histologisch aber unterscheiden sich diese durch vorwiegend exsudative Vorgänge beim rheumatischen Fieber, während beim chronischen Verlauf die Proliferationsvorgänge im Vordergrund stehen (BENNETT et al. 1940). Als Unterscheidungsmerkmale gegenüber den Knötchen der chronisch rheumatischen Arthritis lassen sich nach KEIL (1938) und BENNETT et al. (1940) anführen: geringere Ausdehnung der Zentralnekrose, keine Konfluenz dieser Areale benachbarter Granulome ineinander; selten regressive Veränderung wie Kalzifizierung; deutlichere Ausprägung der Palisadenstellung; häufiger Kernteilungsfiguren; ödematöse Auflockerung des Granulationsgewebes;

Vaskularisierung in der Außenzone vorwiegend durch Kapillaren, seltener Arteriolenaussprossung; rasches Aufschießen des Granuloms und danach möglicherweise auch völlige Rückbildung (ALLEN 1954). Trotz aller vermeintlicher Unterscheidungsmerkmale wirft KEIL (1938) die Frage auf, ob es sich bei diesen Differenzierungen nicht doch nur um Varianten eines Prozesses handelt. Im gleichen Sinne können die Beobachtungen von BENNETT et al. (1940) gedeutet werden; man fand bei Patienten mit rheumatischem Fieber Knotenbildung vom Typ der chronisch rheumatischen Arthritis, während umgekehrt Granulome vom Aussehen derjenigen bei rheumatischem Fieber im Verlauf einer Polyarthritis auftraten. Sind also schon Granulome des akuten rheumatischen Fiebers und der chronisch rheumatischen Arthritis nur im Einzelfall, nicht aber prinzipiell gegeneinander abzugrenzen, so gilt das nach unseren Beobachtungen ebenso bei der Differenzierung gegen die pseudorheumatischen Knötchen. Nach den oben genannten Kriterien (KEIL 1938, BENNETT et al. 1940) stehen die pseudorheumatischen Granulome zwar denjenigen des akuten rheumatischen Fiebers näher, doch lassen sich ebenso

für die chronisch rheumatische Arthritis kennzeichnende Merkmale beobachten: Konfluenz zentraler Nekrosezonen ineinander (Fall II, V), Verkalkung der fibrinoiden Nekrose (Fall VIII), langes Bestehen der Knötchen (Fall X, XIII).

SO KANN DIE DIFFERENTIALDIAGNOSE ZWISCHEN ECHTEM UND PSEUDORHEUMATISCHEM GRANULOM NUR AUF GRUND VON KLINISCHEN KRITERIEN GESTELLT WERDEN! Pseudorheumatische Granulome dürfen erst dann als gesichert angenommen werden, wenn mehrfache Kontrollen im Verlauf von Wochen weder klinische noch laborchemische Hinweise für das Vorliegen einer rheumatischen Erkrankung ergeben haben. Dazu sollten auch so aufwendige Methoden wie der Rachenabstrich auf Streptokokken und vor allem neben dem Antistreptolysintiter zusätzlich Antihyaluronidase- und Antistreptokinasetiter bestimmt werden (TARANTA 1962).

Der klassische Typ des Granuloma annulare läßt sich bereits makroskopisch erkennen (JACKOBI 1931). Die Haut

darüber erscheint gerötet oder blaß verfärbt; palpatorisch, in ausgeprägten Fällen auch schon bei der Inspektion, lassen sich knotige Verhärtungen feststellen, die ringartig angeordnet sind (PILLSBURY et al. 1956). Gewöhnlich liegt das Granulome annulare oberflächlich im Corium (BOWERS 1949, LEVER 1961) unter Einbeziehung der unteren Epidermisschichten in die granulomatösen Veränderungen. Grundsätzlich kann es überall auftreten, jedoch gelten die Streckseiten an Fingern und Füßen, Nacken, Ellenbogen und Knöchel als Prädilektionsstellen (PILLSBURY et al. 1956). Jugendliche Erwachsene und Kinder sind zumeist betroffen (ALLEN 1954), Beschwerden treten nie auf, die Ätiologie ist ungeklärt. Die Ansichten über die histologische Abgrenzung des Granuloma annulare gegen Knötchen rheumatischer Genese sind geteilt. Nach ALLEN (1954) besteht zwischen den beiden kein Unterschied, allein die Lokalisation in der Subkutis führe zur Diagnose. BOWERS (1949) glaubte an Hand der Zelldichte und des Umfangs der Zentralnekrose, der Kapillarisierung und des Zellreichtums im Granulationsgewebe, das Granuloma annulare erkennen zu kön-

nen. PRUNTY und MONTGOMERY (1942) fanden im Granuloma annulare erhebliche Muzinablagerungen. Diese Unterscheidungsmerkmale dürften jedoch mehr quantitativ zu bewerten sein und lassen vor allem dann im Stich, wenn das Granuloma annulare atypischerweise tief in der Subkutis haftet (BOLGERT 1944). WOOD und BEERMAN (1960) konnten dagegen in histochemischen Untersuchungen am Granuloma annulare und Knötchen rheumatischer Arthritis keine Kriterien erfassen, die nur der einen Veränderung eigen gewesen wäre. Neben den histologischen Ähnlichkeiten ließen auch der Nachweis von Muzin, Hämosiderin, Lipoid- und Glykogenablagerungen sowie PAS-positives Material in den Nekrosezonen KEINE EINDEUTIGE ZUORDNUNG erkennen.

Selten kommt das "subkutane Granulome annulare" vor. Es entspricht in seinem histologischen Aufbau dem granuloma annulare, liegt jedoch vorwiegend oder ausschließlich in der Subkutis, die Epidermis zeigt klinisch und histologisch keine Veränderungen (JACKOBI 1931). Die Lokalisation entspricht also der der subkutanen rheumatischen

Knötchen, ohne daß sich in diesen Fällen Hinweise für das Vorliegen einer rheumatischen Erkrankung ausmachen ließen. Andererseits fehlt das Charakteristikum des Granuloma annulare, nämlich die Einbeziehung der Epidermis in die granulomatöse Veränderung.

TISARD (1948) konnte bei einem dreijährigen Mädchen die subkutanen Knötchen am Hinterhaupt und in der rechten Axillarregion histologisch nicht eindeutig dem Granuloma annulare zuordnen, da die Beteiligung der Epidermis fehlte.

MILLER (1949) sah bei einem vier Jahre alten gesunden Mädchen Knötchen am rechten Bein und über der Streckseite des rechten Ellenbogens, die darüberliegende Haut war unverändert. Die histologische Diagnose lautete: Subkutaner Knoten vom Typ des rheumatischen Knötchens oder Granuloma annulare.

DANNENBERG et al. (1958) beschrieben bei einem vierjährigen gesunden Jungen subkutane Granulombildung in der Galea aponeurotica. Erstmalig fanden sich die Knötchen im Alter von sechs Monaten, verschwanden zeitweise völlig und traten dann wieder spontan auf. Das histologische Bild ließ keine Abgrenzung zwischen rheumatischem Knötchen und Granuloma annulare zu.

Die Auffassung, das Granulome annulare sei auf Grund histologischer Kriterien von rheumatischen Granulomen abzugrenzen (BOWERS 1949), wurde von WOOD und BEERMAN

(1960) an Hand histologischer und histochemischer Untersuchungen widerlegt. Da also in den oben angeführten Fällen eine Abgrenzung gegen rheumatische Knötchen nicht möglich ist, noch das Charakteristikum des Granulome annulare - die Einbeziehung der Epidermis - vorliegt, kann es sich bei diesen Fällen um pseudorheumatische Knötchen handeln. Das klinische Bild, insbesondere auch das Alter der Patienten, wie die Histologie sprechen für diese Annahme.

c) Ätiologie

MASSELL et al. (1937, 1950) konnten experimentell nachweisen, daß bei der Knotenbildung des RHEUMATISMUS NODOSUS ein Trauma offenbar einen entscheidenden Einfluß hat. Nach subkutaner Injektion von Eigenblut und nachfolgendem Reiben auf der Injektionsstelle ließ sich bei Kindern mit rheumatischem Fieber umso häufiger ein Knötchen provozieren, je deutlicher die Krankheitszeichen ausgeprägt waren (Blutsenkungsbeschleunigung, Fieber, Leukozytose, Karditis). Nach MASSELL et al. (1937, 1950) kamen die Granulome zustande als Folge der durch den Streptokokkeninfekt veränderten Reaktionslage des Bindegewebes, wobei das Injektionstrauma und der folgende wiederholte mechanische Reiz entscheidenden Einfluß hatten.

Demgegenüber fehlen beim pseudorheumatischen Granulom alle Anhaltspunkte für eine rheumatische Ätiologie. Dem Trauma glaubte BEATTY (1959) dennoch die entscheidende Rolle zur Entstehung der Knötchen zuschreiben zu können, da er in der Mehrzahl der Fälle ein solches anam-

nestisch eruieren konnte. Über die Art der Gewalteinwirkung wurden jedoch keine näheren Angaben gemacht. Die subkutanen Granulome stellen demnach eine ungewöhnliche Reaktion auf ein Trauma dar, die BEATTY (1959) am ehesten mit der proliferierenden Fasziitis vergleichen möchte. Während auch DRAHEIM (1959) et al. bei etwa 25% der Patienten ein vorausgehendes Trauma feststellten, fanden MESARA et al. (1966) in nur zwei von zwölf Fällen eine vorausgehende Gewalteinwirkung. In unserem Beobachtungsgut ließ sich kein Hinweis für eine traumatisch ausgelöste Granulombildung erbringen. Ebenso fehlen histologische Anzeichen, die auf eine solche Ätiologie schließen lassen: In der Annahme, daß es nach Gewalteinwirkung zu Einblutungen im betroffenen Gewebsbezirk kommt, müßten sich Ablagerungen von Hämosiderin als Zeichen einer vorausgegangenen Hämorrhagie nachweisen lassen. Das ist jedoch in den untersuchten Knötchen bis auf eine Ausnahme nicht zutreffend. Nur im Fall V erkennt man vereinzelt Ablagerungen von Hämosiderin. Diese könnten aber auch Folge sekundärer Traumatisierung des Granuloms sein. Jene Autoren (BEATTY 1959, DRAHEIM et al. 1959), die das Trauma ätiologisch in den Vordergrund rückten, teilten keine

Beobachtungen über Hämosiderinablagerungen mit.

ZIEGLER (1941), TARANTA (1962) sowie ALTMAN et CAFFREY (1964) führten die Granulome auf eine Streptokokkeninfektion zurück. Dies würde die morphologische Ähnlichkeit der pseudorheumatischen Granulome mit denen des Rheumatismus nodosus verständlich machen. Während MESARA et al. (1966) eine Streptokokken-Ätiologie für unwahrscheinlich hielten, da die ASL-Titer keine Erhöhung über die Norm zeigten, sah TARANTA (1962) dadurch noch keineswegs eine vorausgehende Streptokokkeninfektion ausgeschlossen. Der Infekt könne nämlich schon geraume Zeit zurückliegen, wenn die Knötchen aufschießen und der ASL-Titer bereits zur Norm zurückgekehrt sei. Dabei wirft sich jedoch die Frage auf, warum sich erst dann die Granulome entwickeln, wenn die Titererhöhung abgeklungen ist. Doch auch KÜSTER (1957) weist darauf hin, daß ASL-Titer im Normbereich eine vorausgehende Streptokokkeninfektion nicht mit Sicherheit ausschließen. Ebensowenig schließt ein negativer Rachenab-

strich auf Streptokokken diese Ätiologie aus, möglicherweise könnten aber aufwendigere Untersuchungen wie Antihyaluronidase- und Antistreptokinasetiter weiterhelfen (TARANTA 1962).

STAMM (1913) sowie ZIEGLER (1941) rückten die Frage in den Vordergrund, ob es sich bei den pseudorheumatischen Granulomen nicht um eine abortive Verlaufsform des Rheumatismus nodosus handelt. ALTMAN und CAFFREY (1964) glaubten, daß frühzeitige Gaben von Antibiotika und Corticosteroiden die Ausbildung der klassischen Form des Rheumatismus nodosus mit Polyarthritis und Carditis verhindern. Dem muß jedoch gegenübergestellt werden, daß die Mehrzahl der Autoren isolierte rheumatische Granulome bei Kindern fand, die keine Penicillingaben erhalten hatten. Ein Zusammenhang zwischen prophylaktischer antirheumatischer Therapie und einem abortiven Verlauf des Rheumatismus nodosus in Form der pseudorheumatischen Granulome läßt sich weder aus der Literatur noch dem hier untersuchten Patientengut entnehmen.

Sehr selten können andere Hauptzeichen des akuten rheumatischen Fiebers auch isoliert auftreten. WINKLER (1947) beobachtete das Erythema annulare LEHNDORFF-LEINER bei einem gesunden Kind. In den prophylaktisch entfernten Tonsillen wurden hämolysierende und vergrünende Streptokokken nachgewiesen.

DRAHEIM et al. (1959) erwähnten bei einer Reihe ihrer Fälle auch andere allergische Erkrankungen, ohne diese genauer anzuführen. ZIEGLER (1941) hob die Bedeutung des konstitutionellen Moments bei der Entstehung der Granulome hervor: das von ihm untersuchte Kind erkrankte auch an Strophulus (Lichen urticatus), einer Hauterkrankung, die ätiologisch dem allergischen Formenkreis zugeordnet wird.

Aus der Anamnese unserer Fälle lassen sich keine Schlüsse auf ein allergisch-hyperergisches Geschehen ziehen, dagegen ließe das histologische Bild der untersuchten pseudorheumatischen Granulome eine solche Deutung zu: der Gesamttypus des Granuloms entspricht in seinem Aufbau einer

allergisch-hyperergischen Reaktion vom Spättyp; auch das Auftreten von eosinophilen Leukozyten in unserem Beobachtungsgut kann als Hinweis auf einen solchen Prozeß gedeutet werden.

Die Frage nach der auslösenden Noxe konnte in dieser Untersuchung nicht geklärt werden; dazu fehlten genauere Angaben zur Vorgeschichte.

Für möglich aber halten wir, daß ein vorausgehender Streptokokkeninfekt die Reaktionslage des Organismus verändern könnte. Bei zweien unserer Patienten fanden sich wiederholte Mandelentzündungen in der Vorgeschichte, ebenso berichten ZIEGLER (1941) und ALTMAN und CAFFREY (1964) von rezidivierenden Tonsillitiden in der Anamnese. Interessanterweise beobachteten wir bei den gleichen zwei Patienten auch jeweils Rezidivbildung der pseudorheumatischen Granulome. Die im Normbereich liegenden ASL-Titer, wie wir sie beobachteten und sie in der Literatur aufgeführt sind (TARANTA 1962, ALTMAN und CAFFREY 1964), sprechen nach KÜSTER (1957) nicht gegen

einen vorausgehenden Streptokokkeninfekt. Eine Streptokokkenätiologie erklärte ferner die Tatsache, daß die pseudorheumatischen Granulome histologisch vollkommen den Knötchen beim RHEUMATISMUS NODOSUS im Sinne von REHN (1878) ähneln. Aus der Vielzahl der Streptokokkenstämme mag dabei ein anderer Stamm als ß-hämolysierende Streptokokken ätiologisch in Betracht kommen.

Unbeantwortet bleibt die Frage, warum die pseudorheumatischen Knötchen überwiegend in der Einzahl auftreten und warum sie sich an den Lokalisationen, wie sie auch beim RHEUMATISMUS NODOSUS bevorzugt sind, manifestieren. In Anlehnung an die Untersuchungen MASSELLs et al. (1937, 1950) mag dabei ein Trauma pathogenetisch in Betracht kommen, ätiologisch spielt es sicher nicht die entscheidende Rolle wie BEATTY (1959) annahm, sonst müßten sich die pseudorheumatischen Granulome bei Kindern weit häufiger finden.

C. ZUSAMMENFASSUNG

Vierzehn Fälle von pseudorheumatischen Granulomen bei Kindern im Alter von zwei bis vierzehn Jahren wurden untersucht. An Hand der histologischen Präparate wurde der Aufbau der Granulome eingehend besprochen. Unter Berücksichtigung der Anamnese und der Histologie läßt sich zusammenfassen: das pseudorheumatische Granulom tritt vorwiegend als einzelnes Knötchen bei Kindern im Vorschulalter auf, wird jedoch, wenn auch seltener, im Schulalter beobachtet. Mehr als doppelt so häufig ist das weibliche Geschlecht befallen. Lokalisation und Histologie unterscheiden sich von Knötchen des Rheumatismus nodosus nicht. Der Typus der Granulome deutet auf einen allergisch-hyperergischen Prozeß hin. Die Prognose der pseudorheumatischen Knötchen ist völlig gutartig. Jedoch sollten zum Ausschluß des Rheumatismus nodosus alle erforderlichen Untersuchungen und auch Verlaufskontrollen vorgenommen werden. Die Diagnose ist nur in Verwertung der klinischen Untersuchung zu stellen und darf erst dann als gesichert angesehen werden, wenn laborchemische

Hinweise auf eine rheumatische Genese in Verlaufskontrollen negativ ausfallen. Auf die Bedeutung dieser pseudorheumatischen Granulome für die Klinik wird hingewiesen.

Literatur

von ALBERTINI, A.:	Zur Morphologie und Pathogenese des fibrinoiden Gewebsschadens im rheumatischen Granulom. Z. f. Rheumaforsch. 20, (1961): 1-16
ALLEN, A. C.:	The Skin, A Clinopathologic Treatise; St. Louis, C. V. Mosby Company 1954
ALTMAN, R. S. and P. R. CAFFREY:	Isolated subcutaneous rheumatic nodules. Pediatrics 34, (1964): 869-872
ANDERSON, W. A. D.:	Subcutaneous nodules of rheumatic fever. Pathology, 4. Auflage, S. 489; St. Louis, C. V. Mosby Company 1961
BALDWIN, J. S., J. M. KERR, A. G. KUTTNER and E. F. DOYLE:	Observations on rheumatic nodules over a 30 year period. J. Pediat. 56, (1960): 465-470
BEATTY, E. C.:	Rheumatic-like nodules occuring in non rheumatic children. AMA Arch. Path. 68, (1959): 154-159
BENNETT, G. A., J. W. ZELLER and W. BAUER:	Subcutaneous nodules of rheumatoid arthritis and rheumatic fever. Arch. Path. 30, (1940): 70-89
BOLGERT:	Des Analogies histologiques entre le granulome annulaire et les nodosités rhumatismales sous-cutanées. Ann. de Derm. et Syph. 5/6, (1944): 136

BOWERS, R. E.: The histology of granuloma annulare compared with that of the necrobiotic nodules of rheumatoid arthritis. Brit. J. Dermat. 61, (1949): 247-250

BRENNEMANN, J.: Incidence and significance of rheumatic nodules in children. Am. J. Dis. Children 18, (1919): 179-186

COATES, V.: Rheumatic infection in Childhood.. Brit. M. J. 1, (1925): 550

DANNENBERG, A. M., J. YOUNG and M. T. TUNCALI: Granuloma annulare - a report of a case with lesions in the galea aponeurotica of a child. AMA J. Dis. Children 96, (1958): 720-723

DRAHEIM, J. H., L. C. JOHNSON and E. B. HELWIG: A clinico-pathologic analysis of 'rheumatoid' nodules occuring in 54 children. Amer. J. Path. 35, (1959): 678

FRANK, P.: Über den Rheumatismus nodosus mit besonderer Berücksichtigung des path.-anat. Befundes. Berl. Klin. Wschr. 49/II, (1912): 1358-1361

FRENCH, H.: A case of multiple subcutaneous rheumatic nodules. Proc. Roy. Soc. Med. London 1, (1907/08): 75

GARROD, Arch. E.: A treatise on Rheumatisme and Rheumatoid Arthritis, London 1890. Zit. bei Klinge im Hdb.d.Spez.Path. Anatomie und Histologie, Hrsg.Lubarsch, Henke, Rössle, Bd. 9 (1934): 151-161

GEILER, G.: Morphologie und Pathogenese des rheumatischen Gewebsschadens. Dtsch. Med. Wschr. 84/II (1959): 2259-2262

HILLIER, T. und S. JACCOUD: Diseases of children 1868. Traité de Pathol. Paris 1871

HORN, M.: Rheumatismus nodosus. Wien. Klin. Wschr. 19/II, (1906): 1410

JOCHIMS, J.: In Pädiatrie, Hrsg. H. Opitz und B. de Rudder, Springer Verlag 1957: 649

JACKOBI, F.: In Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd X/1, Hrsg. J. Jadassohn, Springer Verlag Berlin 1931: 796-822

KEIL, H.: The rheumatic subcutaneous nodules and stimulating lesions. Medicine 17, (1938): 261-380

KLINGE, E. F.: Rheumatismus nodosus und Knotenbildung ohne Gelenkrheumatismus. In Handbuch der Spez. Path. Anatomie und Histologie, Hrsg. Lubarsch, Henke und Rössle, Bd. 9 (1934): 151-161

Pathologische Anatomie und Histologie des Rheumatismus. Z. f. Rheumaforsch. 6, (1943): 1-32

KÜSTER, F.: In Pädiatrie, Hrsg. H. Opitz und B. de Rudder, Springer Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg 1957: 381

LEVER, W. F.: Histopathology of the Skin. 3rd Edition, Philadelphia, J. B. Lippincott, 1961

LOWNEY, E. D. and H. M. SIMONS: 'Rheumatoid' nodules of the skin: their significance as an isolated finding. Arch. Derm. (Chicago) 88, (1963): 853-858

MASSELL, B. F., W. B. COEN and T. D. JONES: Observations regarding artificially induced subcutaneous nodules in rheumatic fever patients. Pediatrics 5, (1950): 909-923

MASSELL, B. F., J. R. MOTE and T. D. JONES: Artificial induction of subcutaneous nodules in patients with rheumatic fever. J. Clin. Invest. 16, (1937): 125-128

MERRITT, K.: Rheumatic Nodules: their incidence in rheumatic infections. Am. J. Dis. Child. 35 (1928): 823-836

MESARA, B. W., G. L. BRODY and H. A. OBERMAN: Pseudorheumatoid subcutaneous nodules. Am. J. Clin. Path. 45, (1966): 684-691

MEYNET: Rheumatisme articulaire subaigu avec productions de tumeures multiples dans les tissus fibreux periarticulaires et sur le perioste d'un grand nombres d'os. Lyon méd. 20, (1875): 495

MILLER, H. E.: Subcutaneous granuloma annulare? Arch. Derm. and Syph. 60, (1949): 1041-1042

PILLSBURY, D. M., W. B. SHELLEY and A. M. KLIGMAN: In Dermatology. Philadelphia, W. B. Saunders Comp. 1956, pp 905

PRUNTY, F. C. and H. MONTGOMERY: Granuloma annulare. AMA Arch. Derm. Syph. (Chicago) 46, (1942): 394-413

REHN, H.: Rheumatismus acutus. In Gerhardts Handbuch der Kinderkrankheiten, Bd. 3, Tübingen 1878, S. 21 ff

SCHALLOCK, G.: Über histochemische Untersuchungen am Bindegewebe mit besonderer Berücksichtigung des Rheumatismus. In Struktur und Stoffwechsel des Bindegewebes, Hrsg. W. Hauss und H. Losse, Georg Thieme Verlag 1960, S. 161-172

STAMM, C.: Mitteilungen aus der Kinderpoliklinik in Hamburg. I. Rheumatismus nodosus. Arch. f. Kinderheilk. 60/61, (1913): 706-709

TARANTA, A.: Occurence of rheumatic-like subcutaneous nodules without evidence of joint or heart disease. New Engl. J. Med. 266, (1962): 13-16

TISARD, J. P. M.: Subcutaneous nodules: for diagnosis? Granuloma annulare. Proc. Roy. Soc. Med. 41, (1948): 301-303

WALLACE, J. H.: A study of rheumatic nodules. Arch. of Pediatrics 41, (1924): 731-742

WINKLER, W.: Erythema annulare Lehndorff-Leiner ohne andere rheumatische Manifestationen. Ann. Paediatrici 168, (1947): 303-310

WOLPERS, C.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen bei der Degeneration kollagener Fasern. Verh. Dtsch. Path. Ges. 33, (1949): 57-67

WOOD, M. G. and H. BEERMAN: Necrobiosis lipoidica, granuloma annulare and rheumatoid nodule. J. Invest. Derm. 34, (1960): 139-147

ZIEGLER, E.: Rheumatismus nodosus als einzige Manifestation der rheumatischen Krankheit. Arch. Kinderheilk. 122, (1941): 1-6

Abb. 1

Frisches pseudorheumatisches Granulom: girlandenförmige zentrale Nekrose mit vorwiegend mukoider Verquellung und angrenzendem zellreichem Granulationsgewebe.

Fall X Vergrößerung 48fach HE-Färbung

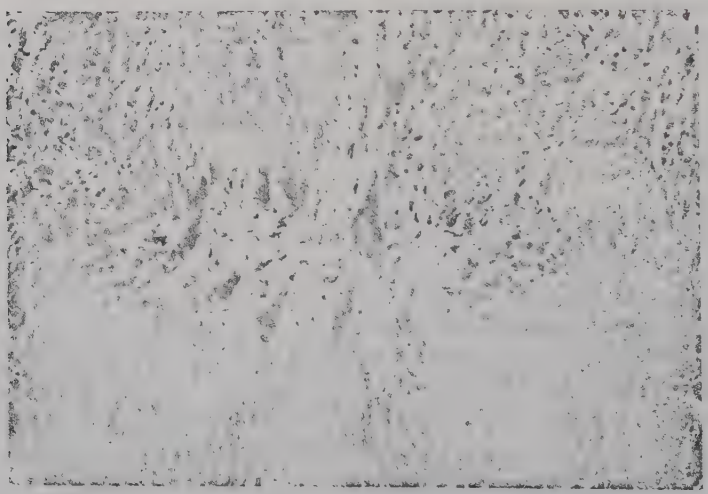

Abb. 2

Frisches pseudorheumatisches Granulom: zentrale Nekrosezone mit mukoider Verquellung und radiär angeordnetem, zellreichem Granulationsgewebe.

Fall X Vergrößerung 125fach HE-Färbung

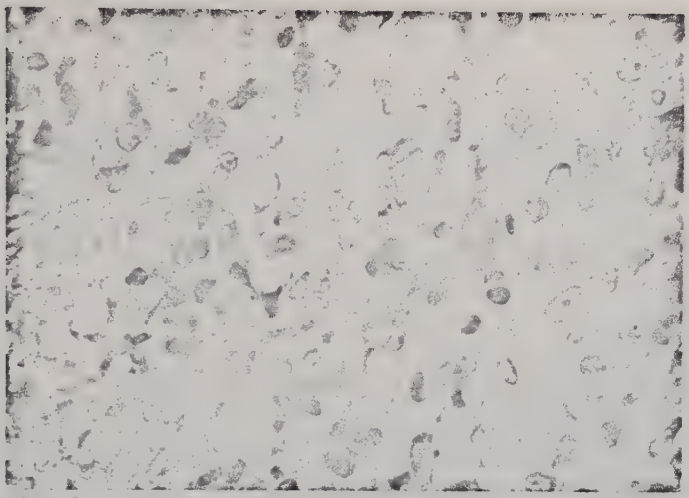

Abb. 3

Granulationsgewebe eines pseudorheumatischen Granuloms aus der nekrosenahen Randzone. Histiozytäre Zellelemente mit teils chromatinlockerer, teils chromatindichter Kernstruktur und vielfach deutlich hervortretenden Nukleolen. Zerfallende Kerne am Nekrosenrand links.

Fall I Vergrößerung 500fach HE-Färbung

Abb. 4

Frisches pseudorheumatisches Granulom innerhalb eines hyalinisierten Narbengewebes: zentral eine fibrinoide Nekrose, daran schließt sich eine schmale Zone eines relativ zellarmen Granulationsgewebes an. Peripher sieht man derbes, gefäßarmes Narbengewebe.

Fall XII Vergrößerung 48fach HE-Färbung

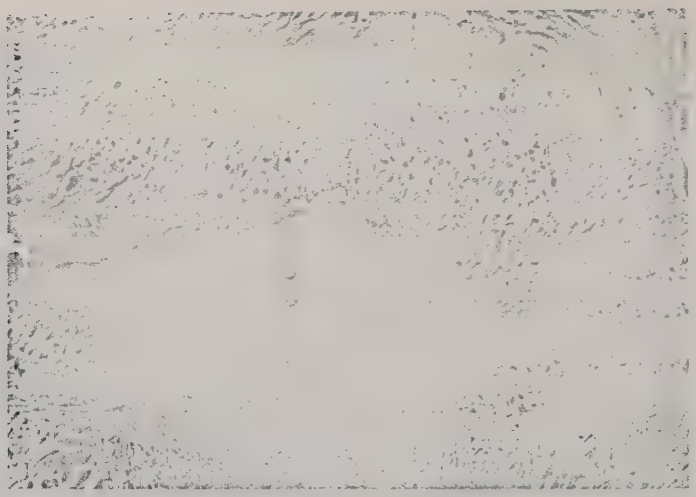

Abb. 5

Frisches pseudorheumatisches Granulom im Narbengewebe: zentral in der fibrinoiden Nekrose sind zerfallende Kernelemente sichtbar. Im Granulationsgewebe läßt sich in der nekrosenahen Randzone die Palisadenstellung der histiozytären Elemente erkennen.

Fall XII Vergrößerung 150fach HE-Färbung

Abb. 6

Zentrale Nekrosezone mit noch erkennbaren präexistenten kollagenen Bindegewebsfasern. Deutliche Palisadenstellung der nekrosenahen Histiozyten.

Fall IX Vergrößerung 150fach v. Gieson-Färbung

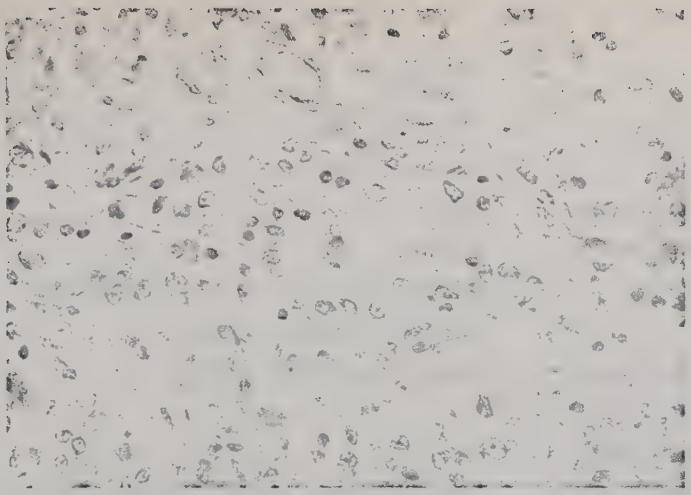

Abb. 7

Granulationsgewebe mit vorwiegend Histiozyten von chromatinlockerer Kernstruktur und vereinzelt lymphoiden Zellelementen. Zentral ist die Mitose eines Histiozyten erkennbar.

Fall I Vergrößerung 320fach HE-Färbung

Abb. 8

Schollige Verkalkung der fibrinoiden Nekrosezone. Das umgebende Granulationsgewebe weist nur wenige histiozytäre und lymphoide Elemente auf. Außen sieht man bereits eine breite Narbenzone aus hyalinisiertem, kollagenem Bindegewebe.

Fall VIII Vergrößerung 50fach HE-Färbung

Lebenslauf

NAME	Ekkehard Schultz
Geburtsdatum	24. 5. 1943
Geburtsort	Berlin
Eltern	Bankkaufmann Hansjoachim Schultz und Ehefrau Leonore geb. Gent
Familienstand	verheiratet, eine Tochter

AUSBILDUNG

1950 - 1954	Grundschule in Oldenburg i. O.
1954 - 1963	Altes Gymnasium in Oldenburg i. O., neusprachlicher Zweig, Reifeprüfung
SS 1963	Immatrikulation an der Universität des Saarlandes, Humanmedizin
Oktober 1964	naturwissenschaftliche Vorprüfung
Oktober 1966	ärztliche Vorprüfung
SS 1967	Studienaufenthalt an der Medizinischen Fakultät Wien
WS 1967/68	Studienaufenthalt am Klinikum Mannheim der Universität Heidelberg
SS 1968	Universität des Saarlandes
WS 1969/70	Staatsexamen
1. 4. 1970 - 1. 4. 1971	Medizinalassistentenzeit am Kreiskrankenhaus St. Ingbert/Saar (Innere und Chirurgische Abteilung)
April 1971	Approbation
1. 5. - 15. 8. 1971	Assistenzarzt auf gynäkologischer Abteilung am Kreiskrankenhaus St. Ingbert
seit 15. 9. 1971	Assistenzarzt in der Sozialpsychiatrischen Klinik Sonnenberg, Saarbrücken

Herrn Professor Dr. F. Städtler danke ich für die Überlassung des Themas, für die Unterstützung und Anregungen, die er mir bei der Anfertigung der vorliegenden Arbeit gab.